(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-533956
(P2022-533956A)
(43)公表日　令和4年7月27日(2022.7.27)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｂ０６３
Ｃ１２Ｑ	*1/6883(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6883	ＺＺＮＡ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｐ	*1/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全286頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-568208(P2021-568208)
(86)(22)出願日　令和2年5月13日(2020.5.13)
(85)翻訳文提出日　令和4年1月17日(2022.1.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/032679
(87)国際公開番号　WO2020/232125
(87)国際公開日　令和2年11月19日(2020.11.19)
(31)優先権主張番号　62/847,798
(32)優先日　令和1年5月14日(2019.5.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　520411607
プロメテウス バイオサイエンシーズ，インク．
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ キャロル・パーク・ドライブ ９４１０
(71)出願人　513268380
シーダーズ―シナイ メディカル センター
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９００４８，ロサンゼルス，８７００ ベバリー ブールバード
(74)代理人　100082072
弁理士　清原 義博
(72)発明者　クラウドニアー，ローレンス
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＴＬ１Ａ患者を選択する方法、システム、およびデバイス

(57)【要約】
【解決手段】
治療薬に対する陽性治療応答治に関連付けられる遺伝子型の存在に基づき、該治療薬による処置のために患者を選択するための方法、システム、およびキットが提供される。いくつかの実施形態では、治療薬は、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤、例えば抗ＴＬ１Ａ抗体である。
【選択図】図１

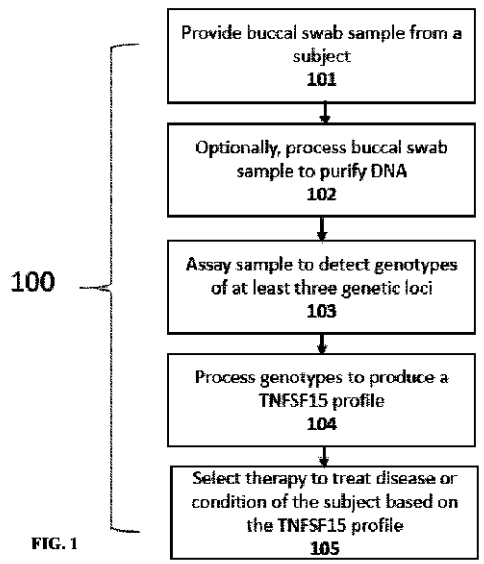


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病を処置する方法であって、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、もしくはｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ^{2}により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む少なくとも３つの多型が、前記対象から得られる試料中で検出されることを前提として、腫瘍壊死因子様サイトカイン１Ａ（ＴＬ１Ａ）活性または発現の阻害剤を治療上有効量で前記対象に投与する工程を含む方法。
【請求項２】
前記少なくとも３つの多型が、少なくとも約７０％の陽性的中率でＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対する前記対象の陽性治療応答を予測する、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記少なくとも３つの多型が、少なくとも約７０％の特異度でＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対する前記対象の陽性治療応答を予測する、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記少なくとも３つの多型が、
（ａ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１、
（ｂ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８、
（ｃ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、
（ｄ）ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、
（ｅ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１８９２２３１、
（ｆ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１６９０１７４８、
（ｇ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、
（ｈ）ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、
（ｉ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１８９２２３１、
（ｊ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１６９０１７４８、
（ｋ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、
（ｌ）ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、
（ｍ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ１８９２２３１、
（ｎ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ９８０６９１４、
（ｏ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ７２７８２５７、
（ｐ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｑ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、
（ｒ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、
（ｓ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｔ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、
（ｕ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｖ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、

（ｗ）ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、
（ｘ）ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、
（ｙ）ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｚ）ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、
（ａａ）ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｂｂ）ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｃｃ）ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、
（ｄｄ）ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｅｅ）ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、または
（ｆｆ）ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７
を含む、請求項１に記載の方法。

【請求項５】

前記少なくとも３つの多型がさらに、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、もしくはｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ^{2}により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む、第４の多型を含んでいる、請求項１に記載の方法。

【請求項６】

前記少なくとも３つの多型が、配列番号１～４１または５７～５９のうち少なくとも３つの内の核酸位置５０１に対応する少なくとも３つのヌクレオチドの存在を検出するように構成されたアッセイに前記試料をかけることにより、前記試料中で検出される、請求項１に記載の方法。

【請求項７】

前記炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病は、炎症性腸疾患、クローン病、閉塞性クローン病、潰瘍性大腸炎、腸線維症、腸線維性狭窄、関節リウマチ、または原発性硬化性胆管炎を含む、請求項１に記載の方法。

【請求項８】

前記クローン病は、回腸、回腸結腸、または結腸のクローン病である、請求項７に記載の方法。

【請求項９】

前記対象は、グルココルチコステロイド、抗ＴＮＦ治療薬、抗－ａ４－ｂ７治療薬、抗ＩＬ１２ｐ４０治療薬、またはそれらの組合せを含む標準治療薬に対する非応答または応答損失を呈するか、またはこれを進行させるリスクがある、請求項１に記載の方法。

【請求項１０】

前記ＴＬ１Ａの阻害剤が、抗ＴＬ１Ａ抗体または抗原結合フラグメントである、請求項１に記載の方法。

【請求項１１】

対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病を処置する方法であって、
（ａ）炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病のある対象が、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に適しているかどうかを判定する工程であって、
（ｉ）対象から試料を得るまたは得ていることにより、および

（ｉｉ）ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ２により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む少なくとも３つの多型を検出するのに適したアッセイに、前記試料をかけることにより行われる、工程と、

（ｂ）ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤を治療上有効量で前記対象に投与することにより前記対象を処置する工程と

を含む方法。

【請求項１２】

前記少なくとも３つの多型が、少なくとも約７０％の陽性的中率でＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対する前記対象の陽性治療応答を予測する、請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

前記少なくとも３つの多型が、少なくとも約７０％の特異度でＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対する前記対象の陽性治療応答を予測する、請求項１１に記載の方法。

【請求項１４】

前記炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病は、炎症性腸疾患、クローン病、閉塞性クローン病、潰瘍性大腸炎、腸線維症、腸線維性狭窄、関節リウマチ、または原発性硬化性胆管炎を含む、請求項１１に記載の方法。

【請求項１５】

前記クローン病は、回腸、回腸結腸、または結腸のクローン病である、請求項１４に記載の方法。

【請求項１６】

前記ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤が、抗ＴＬ１Ａ抗体または抗原結合フラグメントである、請求項１１に記載の方法。

【請求項１７】

前記少なくとも３つの多型が、

（ａ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１、

（ｂ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８、

（ｃ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、

（ｄ）ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、

（ｅ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１８９２２３１、

（ｆ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１６９０１７４８、

（ｇ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、

（ｈ）ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、

（ｉ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１８９２２３１、

（ｊ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１６９０１７４８、

（ｋ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、

（ｌ）ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、

（ｍ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ１８９２２３１、
（ｎ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ９８０６９１４、
（ｏ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ７２７８２５７、
（ｐ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｑ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、
（ｒ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、
（ｓ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｔ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、
（ｕ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｖ）ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｗ）ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、
（ｘ）ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、
（ｙ）ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｚ）ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、
（ａａ）ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｂｂ）ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｃｃ）ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、
（ｄｄ）ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、
（ｅｅ）ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、または
（ｆｆ）ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７

を含む、請求項１１に記載の方法。

【請求項１８】

前記少なくとも３つの多型がさらに、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、もしくはｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ２により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む、第４の多型を含んでいる、請求項１１に記載の方法。

【請求項１９】

前記対象は、グルココルチコステロイド、抗ＴＮＦ治療薬、抗－ａ４－ｂ７治療薬、抗ＩＬ１２ｐ４０治療薬、またはそれらの組合せを含む標準治療薬に対する非応答または応答損失を進行させるリスクがある、請求項１１に記載の方法。

【請求項２０】

対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病を処置する方法であって、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤を治療上有効量で前記対象に投与する工程を含み、前記対象は、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、または少なくとも０．８５のＲ２により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型を含む少なくとも３つの多型を発現する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

相互参照

本出願は、２０１９年５月１４日出願の米国特許出願第６２／８４７，７９８号に基づく利益を主張するものであり、この出願はその全体を参照することにより本明細書に組み込まれる。

【０００２】

配列表

本出願は、ＡＳＣＩＩフォーマットで電子的に提出され、参照により本明細書で引用される配列表を含んでいる。２０２０年５月６日に作成された前記ＡＳＣＩＩのコピーは、５６８８４－７６１＿６０１＿ＳＬ．ｔｘｔのファイル名であり、１４，４６７，９０５バイトのサイズである。

【背景技術】

【０００３】

影響を受けた莫大な数の個体、ならびに異質性疾患病因および様々な臨床症状が原因で、炎症性疾患、線維狭窄性疾患、および線維性疾患により世界中で相当な健康負荷が提起されている。このような疾患の１つは炎症性腸疾患（ＩＢＤ）であり、よく見られる２つの形態としてクローン病（ＣＤ）および潰瘍性大腸炎（ＵＣ）がある。ＩＢＤは胃腸管の慢性再発性炎症性障害である。ＩＢＤの発生が流行しており、米国だけでも３００万近くの個人に影響を及ぼしている。

【０００４】

炎症性疾患、線維狭窄性疾患、および線維性疾患の患者に対する処置の選択肢はわずかである。ステロイドなどの既存の抗炎症性治療薬および腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）阻害剤は一般的に、ＩＢＤを処置する第一選択処置として使用される。残念ながら、相当数の患者が、既存の抗炎症性治療薬、特にＴＮＦ阻害剤に対する応答の欠如または損失を経験する。患者は有効でない抗炎症性治療薬で処置される間、疾患は悪化してしまう。狭窄形成術（ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｐｌａｓｔｙ）（腸の再形成）または切除（腸の除去）の形で行われる手術が、第一選択治療に応答しない患者に対する唯一の処置選択肢である。ＩＢＤの外科的処置は侵襲的なものであり、吻合部漏出、感染症、および出血など、手術を受ける患者の推計３分の１に術後リスクを引き起こす。

【０００５】

ＩＢＤのような炎症性疾患、線維狭窄性疾患、および線維性疾患の病因は、遺伝学的に影響を受けやすい個体において特定の環境要因により引き起こされる場合がある未調節の免疫応答に関与していると考えられる。疾患の病因および臨床経過の異質性は、処置およびその関連する副作用に対する様々な応答と組み合わせて、これら疾患を処置するオーダーメード医療方法が最良の処置戦略であることを示唆している。しかし、患者が利用可能なオーダーメード治療はごくわずかしかない。したがって、炎症性疾患、線維狭窄性疾患、および線維性疾患、ならびにそれらの亜臨床的表現型の処置のために標的とされた手法を特定する必要があり、かつ、その遺伝子型に基づき所与の治療方法に応答する場合がある患者を特定する確実な方法を開発することがさらに必要とされている。必要とされた方法は、疾患を進行させるリスクがあるとまだ診断されていない対照も特定する。そのために予防的介入は、増えつつある健康負荷を減らすように処方することができる。

【０００６】

ゲノムワイド関連解析（ＧＷＡＳ）により研究者らは、ＩＢＤおよびその亜臨床的表現型に有意に関連付けられる遺伝的変異（例えば多型）を特定することができている。ＧＷＡＳは、関連のない症例と対照との間の特定の遺伝的変異からなる所与の集団における対立遺伝子頻度を比較し、症例はそれぞれ影響を受けた個体（例えばＩＢＤ患者）を表し、対照はそれぞれＩＢＤのない個体を表す。ＧＷＡＳ、Ｉｍｍｕｎｏｃｈｉｐ、およびそれらのメタ解析により、ＣＤおよびＵＣを含めたＩＢＤに関連する２００を超える多型の発見が可能となっている。

【０００７】

ＩＢＤ上の第１のＧＷＡＳは、ＩＢＤに関連する様々な多型を包含するＩＢＤ座位としてＴＮＦＳＦ１５を特定した。ＴＮＦＳＦ１５タンパク質は、ＴＬ１Ａとしても知られてお

り、ＣＤ８（＋）細胞傷害性Ｔ細胞のほか、ＴＣＲ刺激の存在下でＴｈ１、Ｔｈ２、およびＴｈ１７細胞の増殖およびエフェクター機能を刺激する炎症促進性分子である。ＴＬ１Ａは、先天性および適応免疫応答を架橋し、Ｔｈ１、Ｔｈ２、およびＴｈ１７エフェクター細胞機能を増大することで適応免疫を調節し、ならびに炎症を起こした組織のＴ細胞蓄積および免疫病理学により、ＩＢＤの病態形成に関係すると考えられている。試験では、ＴＮＦＳＦ１５座位において特定のリスクアレルを保因するＩＢＤ患者は、リスクアレルを保因しない個体と比較して、ＴＮＦＳＦ１５（ＴＬ１Ａ）発現の増加を示し、重度形態のＩＢＤを発達させる可能性が高いと実証されている。これら所見では、ＴＬ１Ａ発現および／または活性の阻害は、ＩＢＤを含めた様々なＴ細胞依存性自己免疫疾患において有望な治療戦略である可能性があると示唆されている。これら所見ではさらに、患者においてＴＬ１Ａ発現増加のリスク、および／または重度形態の疾患を与える特定の遺伝子型が、これらの個体の予測、診断、および処置に有用であると証明することができると示唆している。

【０００８】

疾患の処置のために候補となる治療標的の特定、およびＧＷＡＳ単独に基づき処置のために患者を選択する方法には、相当な欠点がある。例えば、ＧＷＡＳは、既知のリスク座位と表現型形質との間にある線形の多型－多型関連性に左右され、未知の生態を反映する関連性の種類などの高次元の非線形多型相互作用を捕捉することができない。加えて、ＧＷＡＳを用いて特定される個々の多型の効果量は、所与の集団において少ないことが多い。このため、ＧＷＡＳにより特定される多型は、ＩＢＤ（例えばＣＤ、ＵＣ）などの複合病に対する感度の予測においてあまり効果がない。さらに、ＧＷＡＳは、遺伝的変異と表現型転帰（例えばＩＢＤ）との間の遺伝学的関連性の基礎をなす生物学的機構を伝えることも構成することもできず、この機構を治療標的の同定においてあまり効果がないものにしてしまう。

【発明の概要】

【０００９】

本明細書には、機械学習に基づく手法を用いて特定されているＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤（例えば抗ＴＬ１Ａ抗体）に対する対象または患者の正の治療応答に関連付けられ、ゆえにこの応答を予測する遺伝子型が提供される。本明細書に記載される機械学習に基づく手法は、従来のＧＷＡＳ単独と比較して、ＩＢＤなどの複合病の表現型をより正確に予測する、多型と線形および非線形の相互作用との組合せの特定を可能とする。本明細書に記載される遺伝子型は、ＴＮＦＳＦ１５（ＴＬ１Ａ）タンパク質発現（例えば、正常な個体に由来する）の基準レベルと比較して、対象または患者から得た試料中のＴＮＦＳＦ１５（ＴＬ１Ａ）タンパク質発現のレベルの増加に関連付けられる。本明細書に開示される遺伝子型は、ＴＬ１Ａ媒介性またはＴ細胞依存性炎症性経路に直接または間接的に関連する遺伝子または遺伝子座に位置する。加えて、本明細書に提供される遺伝子型の一部はさらに、クローン病（ＣＤ）などの炎症性腸疾患（ＩＢＤ）に有意に関連付けられる。この遺伝子型は、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置のために患者または対象を選択するのに有用である。患者は、ＩＢＤ、ＣＤ、またはその両方と診断される場合がある。対象は、ＩＢＤ、ＣＤ、またはその両方と疑われる場合がある。

【００１０】

本明細書に記載される遺伝子型と特定の個体集団中の臨床的および亜臨床的表現型の発生との関連性の非限定的な実際的応用が、本明細書で提供される。例えば本開示の一部の遺伝子型は、対象がＴＬ１Ａ媒介性の炎症性疾患、線維狭窄性疾患、または線維性疾患を進行させるリスクを予測するために使用することができる。この遺伝子型はさらに、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患の一部形態と診断された患者が、亜臨床的表現型などの重度形態の疾患を進行させるかどうかを予測するのに有用である。

【００１１】

さらに、本明細書に記載される遺伝子型間の関連性の実際的応用には、患者または対象が本明細書に記載される遺伝子型の保因者であることを前提として、ＴＬ１Ａ活性または発

現の阻害剤による処置のためにＩＢＤと診断された患者またはＩＢＤの疑いのある対象を選択するための方法、システム、およびキットが挙げられるが、これらに限定されるものではない。加えて、または代替的に、本明細書に開示される遺伝子型とＴＮＦＳＦ１５（ＴＬ１Ａ）の発現における変異との関連性の実際的応用が、本明細書に提供される。場合により、この遺伝子型は、標的とされたＴＬ１Ａ治療による処置に適切な場合がある患者を特定するために使用することができる（例えば、ＴＬ１Ａの増加に関連付けられる遺伝子型を保因する患者は、抗ＴＬ１Ａ治療による処置に適切な場合がある）。例示的な疾病にクローン病（ＣＤ）が挙げられる。例示的なＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤は、抗ＴＬ１Ａ抗体である。いくつかの例では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、中和抗ＴＬ１Ａ抗体である。

【００１２】

本明細書に開示される態様は、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病を処置する方法を提供し、該方法は、腫瘍壊死因子様サイトカイン１Ａ（ＴＬ１Ａ）活性または発現の阻害剤を治療上有効量で対象に投与する工程を含み、但し、少なくとも３つの多型の存在が対象から得た試料中に検出されることを前提とし、この少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約７０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上反応することを予測するものである。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、もしくはｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ^{2}により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型（ｐｒｏｘｙ　ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ）、あるいはそれらの組合せを含む。

【００１３】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５

７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、またはｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型はさらに、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、もしくはｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ^{2}により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む、第４の多型を含んでいる。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、連鎖不平衡にある代理多型は独立して、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病に関連付けられる臨床的表現型に関連付けられている。いくつかの実施形態では、臨床的表現型は、狭窄性および穿通性疾患である。

【００１４】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約７５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約８０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約８５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約９０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約９５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約７０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約７５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約８０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約８５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約９０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態で

は、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約９５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。

【００１５】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、配列番号１～４１または５７～５９内の核酸位置５０１に対応する少なくとも３つのヌクレオチドの存在を検出するように構成されたアッセイに試料をかけることにより、試料中で検出される。いくつかの実施形態では、このアッセイは、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、量的逆転写ＰＣＲ（ｑＰＣＲ）、自動シーケンシング、または遺伝子型アレイを含む。

【００１６】

いくつかの実施形態では、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病は、炎症性腸疾患、クローン病、閉塞性クローン病、潰瘍性大腸炎、腸線維症、腸線維性狭窄、関節リウマチ、または原発性硬化性胆管炎を含む。いくつかの実施形態では、クローン病は、回腸、回腸結腸、または結腸のクローン病である。いくつかの実施形態では、対象は、グルココルチコステロイド、抗ＴＮＦ治療薬、抗－ａ４－ｂ７治療薬、抗ＩＬ１２ｐ４０治療薬、またはそれらの組合せを含む標準治療薬に対する非応答または応答損失を呈するか、またはこれを進行させるリスクがある。いくつかの実施形態では、ＴＬ１Ａの阻害剤は、抗ＴＬ１Ａ抗体または抗原結合フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２から選択される参照抗体と同じ領域のヒトＴＬ１Ａに結合する。いくつかの実施形態では、方法はさらに、追加の治療薬を対象に投与する工程を含む。

【００１７】

本明細書に開示される態様は、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病を処置する方法を提供し、該方法は、腫瘍壊死因子様サイトカイン１Ａ（ＴＬ１Ａ）活性または発現の阻害剤を治療上有効量で対象に投与する工程を含み、但し、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、もしくはｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ^{2}により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む少なくとも３つの多型が、対象から得た試料中で検出されることを前提とする。

【００１８】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３

５３９３、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、またはｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型はさらに、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、もしくはｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ^{2}により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む、第４の多型を含んでいる。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、連鎖不平衡にある代理多型は独立して、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病に関連付けられる臨床的表現型に関連付けられている。いくつかの実施形態では、臨床的表現型は、狭窄性および穿通性疾患である。

【００１９】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約７０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約７５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約８０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約８５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約９０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約９５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答

すると予測する。
【００２０】
いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約７０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約７５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約８０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約８５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約９０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約９５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。
【００２１】
いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、配列番号１～４１または５７～５９内の核酸位置５０１に対応する少なくとも３つのヌクレオチドの存在を検出するように構成されたアッセイに試料をかけることにより、試料中で検出される。いくつかの実施形態では、このアッセイは、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、量的逆転写ＰＣＲ（ｑＰＣＲ）、自動シーケンシング、または遺伝子型アレイを含む。
【００２２】
いくつかの実施形態では、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病は、炎症性腸疾患、クローン病、閉塞性クローン病、潰瘍性大腸炎、腸線維症、腸線維性狭窄、関節リウマチ、または原発性硬化性胆管炎を含む。いくつかの実施形態では、クローン病は、回腸、回腸結腸、または結腸のクローン病である。いくつかの実施形態では、対象は、グルココルチコステロイド、抗ＴＮＦ治療薬、抗－ａ４－ｂ７治療薬、抗ＩＬ１２ｐ４０治療薬、またはそれらの組合せを含む標準治療薬に対する非応答または応答損失を呈するか、またはこれを進行させるリスクがある。いくつかの実施形態では、ＴＬ１Ａの阻害剤は、抗ＴＬ１Ａ抗体または抗原結合フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２から選択される参照抗体と同じ領域のヒトＴＬ１Ａに結合する。いくつかの実施形態では、方法はさらに、追加の治療薬を対象に投与する工程を含む。
【００２３】
本明細書に開示される態様は、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病を処置する方法を提供し、該方法は、（ａ）炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病のある対象が、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に適しているかどうかを判定する工程であって、（ｉ）対象から試料を得るまたは得ていることにより、および（ｉｉ）対象が少なくとも約７０％の陽性的中率でＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤に対する治療応答を示すことを予測する少なくとも３つの多型を検出するのに適したアッセイに試料をさらすことにより行われる工程と、（ｂ）少なくとも３つの多型が検出されることを前提として、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤を治療上有効量で対象に投与することにより対象を処置する工程とを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８

２５７、ｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ２により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む。

【００２４】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、またはｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型はさらに、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、もしくはｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ２により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む、第４の多型を含んでいる。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、お

よびｒｓ１６９０１７４８を含む。
【００２５】
いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約７０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約７５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約８０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約８５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約９０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約９５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。
【００２６】
いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約７０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約７５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約８０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約８５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約９０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約９５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。
【００２７】
いくつかの実施形態では、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病は、炎症性腸疾患、クローン病、閉塞性クローン病、潰瘍性大腸炎、腸線維症、腸線維性狭窄、関節リウマチ、または原発性硬化性胆管炎を含む。いくつかの実施形態では、クローン病は、回腸、回腸結腸、または結腸のクローン病である。いくつかの実施形態では、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤は、抗ＴＬ１Ａ抗体または抗原結合フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２から選択される参照抗体と同じ領域のヒトＴＬ１Ａに結合する。いくつかの実施形態では、方法はさらに、追加の治療薬を対象に投与する工程を含む。
【００２８】
いくつかの実施形態では、対象は、グルココルチコステロイド、抗ＴＮＦ治療薬、抗－ａ４－ｂ７治療薬、抗ＩＬ１２ｐ４０治療薬、またはそれらの組合せを含む標準治療薬に対する非応答または応答損失を進行させるリスクがある。いくつかの実施形態では、連鎖不平衡にある代理多型は独立して、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病に関連付けられる臨床的表現型に関連付けられている。いくつかの実施形態では、臨床的表現型は、狭窄性および穿通性疾患である。
【００２９】
本明細書に開示される態様は、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病を処置する方法を提供し、該方法は、（ａ）炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病のある対象が、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に適しているかどうかを判定する工程であって、（ｉ）対象から試料を得るまたは得ていることにより、および（ｉｉ）ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５

７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ^{2}により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せ含む少なくとも３つの多型を検出するのにアッセイに試料をさらすことにより行われる工程と、（ｂ）ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤を治療上有効量で対象に投与することにより対象を処置する工程とを含む。

【００３０】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、またはｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型はさらに、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２

７８２５７、もしくはｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ^{2}により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む、第４の多型を含んでいる。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。

【００３１】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約７０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約７５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約８０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約８５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約９０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約９５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。

【００３２】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約７０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約７５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約８０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約８５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約９０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約９５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。

【００３３】

いくつかの実施形態では、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病は、炎症性腸疾患、クローン病、閉塞性クローン病、潰瘍性大腸炎、腸線維症、腸線維性狭窄、関節リウマチ、または原発性硬化性胆管炎を含む。いくつかの実施形態では、クローン病は、回腸、回腸結腸、または結腸のクローン病である。

【００３４】

いくつかの実施形態では、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤は、抗ＴＬ１Ａ抗体または抗原結合フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２から選択される参照抗体と同じ領域のヒトＴＬ１Ａに結合する。いくつかの実施形態では、方法はさらに、追加の治療薬を対象に投与する工程を含む。

【００３５】

いくつかの実施形態では、対象は、グルココルチコステロイド、抗ＴＮＦ治療薬、抗－ａ４－ｂ７治療薬、抗ＩＬ１２ｐ４０治療薬、またはそれらの組合せを含む標準治療薬に対する非応答または応答損失を進行させるリスクがある。いくつかの実施形態では、連鎖不平衡にある代理多型は独立して、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病に関連付けられる臨床的表現型に関連付けられている。いくつかの実施形態では、臨床的表現型は、狭窄性および穿通性疾患である。

【００３６】

本明細書に開示される態様は、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾

病を処置する方法を提供し、該方法は、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤を治療上有効量で対象に投与する工程を含み、対象は、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、または少なくとも０．８５のＲ２により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型を含む少なくとも３つの多型を発現する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型はさらに、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、もしくはｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ２により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む、第４の多型を含んでいる。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約７０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約７５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約８０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約８５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約９０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約９５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約７０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約７５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約８０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約８５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約９０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、対象が少なくとも約９５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病は、炎症性腸疾患、クローン病、閉塞性クローン病、潰瘍性大腸炎、腸線維症、腸線維性狭窄、関節リウマチ、または原発性硬化性胆管炎を含む。いくつかの実施形態では、クローン病は、回腸、回腸結腸、または結腸のクローン病である。いくつかの実施形態では、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤は、抗ＴＬ１Ａ抗体または抗原結合フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２から選択される参照抗体と同じ領域のヒトＴＬ１Ａに結合する。いくつかの実施形態では、方法はさらに、追加の治療薬を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、対象は、グルココルチコステロイド、抗ＴＮＦ治療薬、抗－ａ４－ｂ７治療薬、抗ＩＬ１２ｐ４０治療薬、またはそれらの組合せを含む標準治療薬に対する非応答または応答損失を進行させるリスクがある。いくつかの実施形態では、連鎖不平衡にある代理多型は独立して、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病に関連付けられる臨床的表現型に関連付けられている。いくつかの実施形態では、臨床的表現型は、狭窄性および穿通性疾患である。

【００３７】
本明細書に開示される態様は、（ａ）炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病の対象から得た試料を提供する工程と、（ｂ）遺伝子型決定アッセイにより試料中で少なくとも３つの多型の存在を検出する工程とを含む方法を提供し、少なくとも３つの多型の存在は、少なくとも約７０％の陽性的中率でＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対する対象の治療応答を予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ^{2}により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む。

【００３８】
いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型を検出する工程は、配列番号１～４１または５７～５９内の核酸位置５０１に対応する少なくとも３つの遺伝子型を検出することを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約７５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約８０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約８５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約９０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約９５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。

【００３９】
いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約７０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約７５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約８０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約８５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約９０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、対象が少なくとも約９５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤に治療上応答すると予測する。

【００４０】
いくつかの実施形態では、方法はさらに、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病を処置するために、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤を治療上有効量で対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、対象は、グルココルチコステロイド、抗ＴＮＦ治療薬、抗－ａ４－ｂ７治療薬、抗ＩＬ１２ｐ４０治療薬、またはそれらの組合せを含む標準治療薬に対する非応答または応答損失を進行させるリスクがある。いくつかの実施形態では、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病は、炎症性腸疾患、クローン病、閉塞性クローン病、潰瘍性大腸炎、腸線維症、腸線維性狭窄、関節リウマチ、ま

たは原発性硬化性胆管炎を含む。いくつかの実施形態では、クローン病は、回腸、回腸結腸、または結腸のクローン病である。

【００４１】

いくつかの実施形態では、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤は、抗ＴＬ１Ａ抗体または抗原結合フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２から選択される参照抗体と同じ領域のヒトＴＬ１Ａに結合する。いくつかの実施形態では、方法はさらに、追加の治療薬を対象に投与する工程を含む。

【００４２】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、またはｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型はさらに、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、もしくはｒｓ１１２２１３３２、またはそれらの組合せを含む、第４の多型を含んでいる。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１を含む。いくつかの実施形態では、

少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、連鎖不平衡にある代理多型は独立して、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病に関連付けられる臨床的表現型に関連付けられている。いくつかの実施形態では、臨床的表現型は、狭窄性および穿通性疾患である。

【００４３】

本明細書に開示される態様は、（ａ）炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病の対象から得た試料を提供する工程と、（ｂ）遺伝子型決定アッセイにより試料中で少なくとも３つの多型の存在を検出する工程とを含む方法を提供し、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ^{2}により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む。

【００４４】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型を検出する工程は、配列番号１～４１または５７～５９内の核酸位置５０１に対応する少なくとも３つの遺伝子型を検出することを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、少なくとも約７０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤による処置に対する対象の治療応答を予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、少なくとも約７５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤による処置に対する対象の治療応答を予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、少なくとも約８０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤による処置に対する対象の治療応答を予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、少なくとも約８５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤による処置に対する対象の治療応答を予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、少なくとも約９０％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤による処置に対する対象の治療応答を予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、少なくとも約９５％の陽性的中率でＴＬ１Ａの阻害剤による処置に対する対象の治療応答を予測する。

【００４５】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、少なくとも約７０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤による処置に対する対象の治療応答を予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、少なくとも約７５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤による処置に対する対象の治療応答を予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、少なくとも約８０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤による処置に対する対象の治療応答を予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、少なくとも約８５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤による処置に対する対象の治療応答を予測する。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、少なくとも約９０％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤による処置に対する対象の治療応答を予測する。いくつかの

実施形態では、少なくとも３つの多型の存在は、少なくとも約９５％の特異度でＴＬ１Ａの阻害剤による処置に対する対象の治療応答を予測する。

【００４６】

いくつかの実施形態では、方法はさらに、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病を処置するために、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤を治療上有効量で対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、対象は、グルココルチコステロイド、抗ＴＮＦ治療薬、抗－ａ４－ｂ７治療薬、抗ＩＬ１２ｐ４０治療薬、またはそれらの組合せを含む標準治療薬に対する非応答または応答損失を進行させるリスクがある。いくつかの実施形態では、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病は、炎症性腸疾患、クローン病、閉塞性クローン病、潰瘍性大腸炎、腸線維症、腸線維性狭窄、関節リウマチ、または原発性硬化性胆管炎を含む。いくつかの実施形態では、クローン病は、回腸、回腸結腸、または結腸のクローン病である。

【００４７】

いくつかの実施形態では、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤は、抗ＴＬ１Ａ抗体または抗原結合フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２から選択される参照抗体と同じ領域のヒトＴＬ１Ａに結合する。いくつかの実施形態では、方法はさらに、追加の治療薬を対象に投与する工程を含む。

【００４８】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、またはｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型はさらに、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９０

０、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、もしくはｒｓ１１２２１３３２、またはそれらの組合せを含む、第４の多型を含んでいる。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、連鎖不平衡にある代理多型は独立して、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病に関連付けられる臨床的表現型に関連付けられている。いくつかの実施形態では、臨床的表現型は、狭窄性および穿通性疾患である。

【００４９】

本明細書に開示される態様は、（ａ）炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病の対象の遺伝子型データを受け取る工程と、（ｂ）少なくとも約７０％の陽性的中率で、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病を処置するために腫瘍壊死因子様サイトカイン１Ａ（ＴＬ１Ａ）活性または発現の阻害剤による処置に対する対象の治療応答を予測する少なくとも３つの遺伝子型の存在を検出するべく、遺伝子型を解析する工程とを含むコンピュータ実装方法である。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの遺伝子型は、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、もしくはｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のR^2により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む少なくとも３つの多型を含んでいる。

【００５０】

いくつかの実施形態では、方法はさらに、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置の治療応答治療に関する陽性、陰性、または不確定な結果を含むＴＮＦＳＦ１５プロファイルを生成する工程を含む。

【００５１】

いくつかの実施形態では、対象がＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対して治療上応答する可能性の判定は、少なくとも約７０％の陽性的中率で実行される。いくつかの実施形態では、対象がＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対して治療上応答する可能性の判定は、少なくとも約７５％の陽性的中率で実行される。いくつかの実施形態では、対象がＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対して治療上応答する可能性の判定は、少なくとも約８０％の陽性的中率で実行される。いくつかの実施形態では、

対象がＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対して治療上応答する可能性の判定は、少なくとも約８５％の陽性的中率で実行される。いくつかの実施形態では、対象がＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対して治療上応答する可能性の判定は、少なくとも約９０％の陽性的中率で実行される。いくつかの実施形態では、対象がＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対して治療上応答する可能性の判定は、少なくとも約９５％の陽性的中率で実行される。

【００５２】

いくつかの実施形態では、対象がＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対して治療上応答する可能性の判定は、少なくとも約７０％の特異度で実行される。いくつかの実施形態では、対象がＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対して治療上応答する可能性の判定は、少なくとも約７５％の特異度で実行される。いくつかの実施形態では、対象がＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対して治療上応答する可能性の判定は、少なくとも約８０％の特異度で実行される。いくつかの実施形態では、対象がＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対して治療上応答する可能性の判定は、少なくとも約８５％の特異度で実行される。いくつかの実施形態では、対象がＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対して治療上応答する可能性の判定は、少なくとも約９０％の特異度で実行される。いくつかの実施形態では、対象がＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対して治療上応答する可能性の判定は、少なくとも約９５％の特異度で実行される。

【００５３】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７、またはｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型はさらに、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ

６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、もしくはｒｓ１１２２１３３２、または少なくとも０．８５のＲ^{2}により判定したときにこれらとの連鎖不平衡にある代理多型、あるいはそれらの組合せを含む、第４の多型を含んでいる。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８を含む。

【００５４】

いくつかの実施形態では、方法はさらに、ユーザーへ表示するためのＴＮＦＳＦ１５プロファイルを含むレポートを作成する工程を含む。いくつかの実施形態では、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病は、炎症性腸疾患、クローン病、閉塞性クローン病、潰瘍性大腸炎、腸線維症、腸線維性狭窄、関節リウマチ、または原発性硬化性胆管炎を含む。いくつかの実施形態では、クローン病は、回腸、回腸結腸、または結腸のクローン病である。いくつかの実施形態では、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤は、抗ＴＬ１Ａ抗体または抗原結合フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２から選択される参照抗体と同じ領域のヒトＴＬ１Ａに結合する。いくつかの実施形態では、連鎖不平衡にある代理多型は独立して、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病に関連付けられる臨床的表現型に関連付けられている。いくつかの実施形態では、臨床的表現型は、狭窄性および穿通性疾患である。

【００５５】

本明細書に開示される態様は、（ａ）それぞれが第１のプライマーおよび第２のプライマーを含む少なくとも３つのプライマーペアであって、第１のプライマーは配列番号１～４１または５７～５９のヌクレオチド４０９０～５００に対応する少なくとも１０個の隣接核酸を含み、第２のプライマーは配列番号１～４１または５７～５９に対する逆補体のヌクレオチド４０９０～５００に対応する少なくとも１０個の隣接核酸を含む、プライマーペアと、（ｂ）それぞれが検出可能な部分を含む少なくとも３つのポリヌクレオチド分子であって、配列番号１～４１または５７～５９の核酸位置５０１に対応するヌクレオチドを含む核酸配列を含んでいるポリヌクレオチド分子とを含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、このキットは、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置のために、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病の患者を選択するのに有用であるが、少なくとも３つの多型の存在が、患者から得た試料中に検出されることを前提とする。

【００５６】

本明細書に開示される態様は、（ａ）配列番号３６４１０１～３６４１１０のいずれか１つに提供される第１のフォワードプライマーおよび配列番号３６４１１１～３６４１２０のいずれか１つに提供される対応する第１のリバースプライマーを含む第１のプライマーペアと、（ｂ）配列番号３６４１０１～３６４１１０のいずれか１つに提供される第２のフォワードプライマーおよび配列番号３６４１１１～３６４１２０のいずれか１つに提供される対応する第２のリバースプライマーを含む第２のプライマーペアと、（ｃ）配列番号３６４１０１～３６４１１０のいずれか１つに提供される第３のフォワードプライマー

および配列番号３６４１１１～３６４１２０のいずれか１つに提供される対応する第３のリバースプライマーを含む第３のプライマーペアと、（ｄ）それぞれが検出可能な部分を含む少なくとも３つのポリヌクレオチド分子であって、配列番号１～４１または５７～５９の核酸位置５０１に対応するヌクレオチドを含む核酸配列を含んでいるポリヌクレオチド分子とを含むキットを提供し、第１のプライマーペア、第２のプライマーペア、および第３のプライマーペアは、同じものではない。いくつかの実施形態では、このキットは、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置のために、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病の患者を選択するのに有用であるが、少なくとも３つの多型の存在が、患者から得た試料中に検出されることを前提とする。

【００５７】

本明細書に開示される態様は、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置のために、炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病の患者を選択する方法を提供し、該方法は、（ａ）本開示のキットを使用して対象から得た試料を解析する工程と、（ｂ）試料中に少なくとも３つの遺伝子型を検出する工程と、（ｃ）対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病を処置するべくＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置のために患者を選択する工程とを含む。いくつかの実施形態では、方法はさらに、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病を処置するために、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤を患者に投与する工程を含む。

【００５８】

本発明の開示の態様は、１つ以上のコンピュータプロセッサによる実行に際して、上記または本明細書中の他の場所における方法のうちいずれかを実行する機械実行可能コードを含む、非一時的コンピュータ可読媒体を提供する。

【００５９】

本開示の態様は、１つ以上のコンピュータプロセッサと該プロセッサに繋げられるコンピュータメモリとを備えたシステムを提供する。このコンピュータメモリは、１つ以上のコンピュータプロセッサによる実行に際して、上記または本明細書中の他の場所における方法のうちいずれかを実行する機械実行可能コードを含む。

【００６０】

本明細書に提供される態様は、対象の炎症性、線維性、または線維狭窄性疾患もしくは疾病のうち少なくとも１つを処置する方法を提供し、該方法は、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤を治療上有効量で対象に投与する工程を含み、但し、遺伝子型の存在が対象から得た試料中に検出され、この遺伝子型は表１に提供される少なくとも３つの多型を含むことを前提とする。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ１１２２１３３２からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１１８９７７３２における「Ｇ」アレル、ｒｓ６７４０７３９における「Ａ」アレル、ｒｓ１７７９６２８５における「Ｇ」アレル、ｒｓ７９３５３９３における「Ａ」アレル、ｒｓ１２９３４４７６における「Ｇ」アレル、ｒｓ１２４５７２５５における「Ａ」アレル、ｒｓ２０７０５５７における「Ａ」アレル、ｒｓ４２４６９０５における「Ａ」アレル、ｒｓ１０９７４９００における「Ａ」アレル、ｒｓ１２４３４９７６における「Ｃ」アレル、ｒｓ１６９０１７４８における「Ａ」アレル、ｒｓ

２８１５８４４における「Ａ」アレル、ｒｓ８８９７０２における「Ｇ」アレル、ｒｓ２４０９７５０における「Ｃ」アレル、ｒｓ１５４１０２０における「Ａ」アレル、ｒｓ４９４２２４８における「Ｔ」アレル、ｒｓ１２９３４４７６における「Ｇ」アレル、ｒｓ１２４５７２５５における「Ａ」アレル、ｒｓ２２９７４３７における「Ａ」アレル、ｒｓ４１３０９３６７における「Ｇ」アレル、ｒｓ１０７３３５０９における「Ａ」アレル、ｒｓ１０７５０３７６における「Ｇ」アレル、ｒｓ１０９３２４５６における「Ｇ」アレル、ｒｓ１３２６８６０における「Ａ」アレル、ｒｓ１５２８６６３における「Ｇ」アレル、ｒｓ１８９２２３１における「Ｃ」アレル、ｒｓ９５１２７９における「Ａ」アレル、ｒｓ９８０６９１４における「Ａ」アレル、ｒｓ７９３５３９３における「Ａ」アレル、ｒｓ１６９０４９２における「Ｇ」アレル、ｒｓ４２０７２６における「Ａ」アレル、ｒｓ７７５９３８５における「Ｔ」アレル、ｒｓ１０９７４９００における「Ａ」アレル、ｒｓ１３２６８６０における「Ａ」アレル、ｒｓ２５４８１４７における「Ｃ」アレル、ｒｓ２８１５８４４における「Ａ」アレル、ｒｓ８８９７０２における「Ｇ」アレル、ｒｓ９８０６９１４における「Ａ」アレル、ｒｓ６４７８１０９における「Ａ」アレル、ｒｓ７２７８２５７における「Ｃ」アレル、およびｒｓ１１２２１３３２における「Ａ」アレルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型のうち１つの多型は、表１に提供されるマイナーアレルを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型のうち１つの多型は、表１に提供されるメジャーアレルを含む。いくつかの実施形態では、遺伝子型はヘテロ接合である。いくつかの実施形態では、遺伝子型はホモ接合である。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｒｓ１８９２２３１を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｒｓ９８０６９１４を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ９８０６９１４、および　ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ９８０６９１４、および　ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、および　ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、および　ｉ

ｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、および　ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１８９２２３１、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ９８０６９１４、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、（ａ）対象から得た試料を、配列番号１～４１または５７～５９内の少なくとも３つの核酸配列において少なくとも１０個の隣接核酸分子を検出するよう構成されたアッセイにかけるプロセスであって、少なくとも１０個の隣接核酸分子は配列番号１～４１または５７～５９内の核位置２５１または５０１にリスクアレルを含む、プロセスと、（ｂ）配列番号１～４１または５７～５９内の少なくとも３つの核酸配列中で少なくとも１０個の隣接核酸分子を検出するプロセスとにより、対象から得た試料中で検出される。いくつかの実施形態では、アッセイは、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、量的逆転写ＰＣＲ（ｑＰＣＲ）、自動シーケンシング、遺伝子型アレイ、またはそれらの組合せからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、炎症性疾患または疾病は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病（ＣＤ）、閉塞性ＣＤ、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、腸線維症、腸線維性狭窄、および原発性硬化性胆管炎からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＣＤは、回腸、回腸結腸、または結腸のＣＤである。いくつかの実施形態では、対象は、標準治療薬に対して無反応または反応損失があり、あるいはこれらを進行させるリスクがあり、標準治療薬は、グルココルチコステロイド、抗ＴＮＦ治療薬、抗－ａ４－ｂ７治療薬（ベドリズマブ）、抗ＩＬ１２ｐ４０治療薬（ウステキヌマブ）、サリドマイド、およびシトキサン（Ｃｙｔｏｘａｎ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＴＬ１Ａの阻害剤は、抗ＴＬ１Ａ抗体または抗原結合フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２から選択される参照抗体と同じ領域のヒトＴＬ１Ａに結合する。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、中和ＴＬ１Ａ抗体または抗原結合フラグメントである。

【００６１】

本明細書に開示される態様は、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置のために対象を選択する方法を提供し、該方法は、（ａ）対象から得た遺伝子材料を含む試料を、表１に提供される少なくとも３つの多型を含む遺伝子型の存在を検出するのに適したアッセイに接触させる工程と、（ｂ）遺伝子型の存在が（ａ）で検出されるのを前提に、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置のために対象を選択する工程とを含む。いくつかの実施形態では、方法はさらに、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤を治療上有効量で対象に投与または処方する工程を含む。いくつかの実施形態では、方法はさらに、対象が標準治療薬に対して無反応または反応損失進行させるリスクがあるかどうかを判定する工程を含み、標準治療薬は、グルココルチコステロイド、抗ＴＮＦ治療薬、抗－ａ４－ｂ７治療薬（ベドリズマブ）、抗ＩＬ１２ｐ４０治療薬（ウステキヌマブ）、サリドマイド、およびサイトキシンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＴＬ１Ａの阻害剤は、抗ＴＬ１Ａ抗体または抗原結合フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２から選択される参照抗体と同じ領域のヒトＴＬ１Ａに結合する。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、中和ＴＬ１Ａ抗体または抗原結合フラグメントである。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０

９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ１１２２１３３２からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型のうち１つの多型は、表１に提供されるマイナーアレルを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型のうち１つの多型は、表１に提供されるメジャーアレルを含む。いくつかの実施形態では、遺伝子型はヘテロ接合である。いくつかの実施形態では、遺伝子型はホモ接合である。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１１８９７７３２における「Ｇ」アレル、ｒｓ６７４０７３９における「Ａ」アレル、ｒｓ１７７９６２８５における「Ｇ」アレル、ｒｓ７９３５３９３における「Ａ」アレル、ｒｓ１２９３４４７６における「Ｇ」アレル、ｒｓ１２４５７２５５における「Ａ」アレル、ｒｓ２０７０５５７における「Ａ」アレル、ｒｓ４２４６９０５における「Ａ」アレル、ｒｓ１０９７４９００における「Ａ」アレル、ｒｓ１２４３４９７６における「Ｃ」アレル、ｒｓ１６９０１７４８における「Ａ」アレル、ｒｓ２８１５８４４における「Ａ」アレル、ｒｓ８８９７０２における「Ｇ」アレル、ｒｓ２４０９７５０における「Ｃ」アレル、ｒｓ１５４１０２０における「Ａ」アレル、ｒｓ４９４２２４８における「Ｔ」アレル、ｒｓ１２９３４４７６における「Ｇ」アレル、ｒｓ１２４５７２５５における「Ａ」アレル、ｒｓ２２９７４３７における「Ａ」アレル、ｒｓ４１３０９３６７における「Ｇ」アレル、ｒｓ１０７３３５０９における「Ａ」アレル、ｒｓ１０７５０３７６における「Ｇ」アレル、ｒｓ１０９３２４５６における「Ｇ」アレル、ｒｓ１３２６８６０における「Ａ」アレル、ｒｓ１５２８６６３における「Ｇ」アレル、ｒｓ１８９２２３１における「Ｃ」アレル、ｒｓ９５１２７９における「Ａ」アレル、ｒｓ９８０６９１４における「Ａ」アレル、ｒｓ７９３５３９３における「Ａ」アレル、ｒｓ１６９０４９２における「Ｇ」アレル、ｒｓ４２０７２６における「Ａ」アレル、ｒｓ７７５９３８５における「Ｔ」アレル、ｒｓ１０９７４９００における「Ａ」アレル、ｒｓ１３２６８６０における「Ａ」アレル、ｒｓ２５４８１４７における「Ｃ」アレル、ｒｓ２８１５８４４における「Ａ」アレル、ｒｓ８８９７０２における「Ｇ」アレル、ｒｓ９８０６９１４における「Ａ」アレル、ｒｓ６４７８１０９における「Ａ」アレル、ｒｓ７２７８２５７における「Ｃ」アレル、およびｒｓ１１２２１３３２における「Ａ」アレルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｒｓ１８９２２３１を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｒｓ９８０６９１４を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ９８０６９１４、および　ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ９８０６９１４、および　ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、および　ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２

を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、および　ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、および　ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１８９２２３１、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ９８０６９１４、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。

【００６２】

本明細書に開示される態様は、対象の炎症性、線維性、および線維狭窄性疾患または疾病のうち少なくとも１つを処置する方法を提供し、該方法は、（ａ）対象が標準治療薬に対して無反応または反応損失進行させるリスクがあるかどうかを判定する工程と、（ｂ）対象がＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に適しているかどうかを判定する工程であって、（ｉ）対象から得た試料を、表１から選択される少なくとも３つの多型を含む遺伝子型の存在を検出するのに適したアッセイに接触させるプロセス、および（ｉｉ）対象から得た試料中で遺伝子型を検出するプロセスにより行われる工程と、（ｃ）対象に標準治療薬に対する無反応または反応損失がある、あるいはこれらを進行させるリスクがあると判定されない場合、治療上有効量の標準治療薬を対象に投与することにより対象を処置する工程と、（ｄ）対象に標準治療薬に対する無反応または反応損失がある、あるいはこれらを進行させるリスクがあると判定され、かつＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に適していると判定される場合、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤を治療上有効量で対象に投与することにより対象を処置する工程とを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１１８９７７３２、ｒｓ６７４０７３９、ｒｓ１７７９６２８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１２４３４９７６、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ２４０９７５０、ｒｓ１５４１０２０、ｒｓ４９４２２４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１２４５７２５５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ１０７３３５０９、ｒｓ１０７５０３７６、ｒｓ１０９３２４５６、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ１５２８６６３、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９５１２７９、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１６９０４９２、ｒｓ４２０７２６、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１０９７４９００、ｒｓ１３２６８６０、ｒｓ２５４８１４７、ｒｓ２８１５８４４、ｒｓ８８９７０２、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ１１２２１３３２からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型のうち１つの多型は、表１に提供されるマイナーアレルを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型のうち１つの多型は、表１に提供されるメジャーアレルを含む。いくつかの実施形態では、遺伝子型はヘテロ接合である。いくつかの実施形態では、遺伝子型はホモ接合である。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１１８９７７３２における「Ｇ」アレル、ｒｓ６７４０７３９における「Ａ」アレル、ｒｓ１７７９６２８５における「Ｇ」アレル、ｒｓ７９３５３９３における「Ａ」アレル、ｒｓ１２９３４４７６における「Ｇ」アレル、ｒｓ１２４５７２５５における「Ａ」アレル、ｒｓ２０７０５５７における「Ａ」アレル、ｒｓ４２４６９０５における「Ａ」アレル、ｒｓ１０９７４９００における「Ａ」アレル、ｒｓ１２４３４９７６における「Ｃ」アレル、ｒｓ１６９０１７４８に

おける「Ａ」アレル、ｒｓ２８１５８４４における「Ａ」アレル、ｒｓ８８９７０２における「Ｇ」アレル、ｒｓ２４０９７５０における「Ｃ」アレル、ｒｓ１５４１０２０における「Ａ」アレル、ｒｓ４９４２２４８における「Ｔ」アレル、ｒｓ１２９３４４７６における「Ｇ」アレル、ｒｓ１２４５７２５５における「Ａ」アレル、ｒｓ２２９７４３７における「Ａ」アレル、ｒｓ４１３０９３６７における「Ｇ」アレル、ｒｓ１０７３３５０９における「Ａ」アレル、ｒｓ１０７５０３７６における「Ｇ」アレル、ｒｓ１０９３２４５６における「Ｇ」アレル、ｒｓ１３２６８６０における「Ａ」アレル、ｒｓ１５２８６６３における「Ｇ」アレル、ｒｓ１８９２２３１における「Ｃ」アレル、ｒｓ９５１２７９における「Ａ」アレル、ｒｓ９８０６９１４における「Ａ」アレル、ｒｓ７９３５３９３における「Ａ」アレル、ｒｓ１６９０４９２における「Ｇ」アレル、ｒｓ４２０７２６における「Ａ」アレル、ｒｓ７７５９３８５における「Ｔ」アレル、ｒｓ１０９７４９００における「Ａ」アレル、ｒｓ１３２６８６０における「Ａ」アレル、ｒｓ２５４８１４７における「Ｃ」アレル、ｒｓ２８１５８４４における「Ａ」アレル、ｒｓ８８９７０２における「Ｇ」アレル、ｒｓ９８０６９１４における「Ａ」アレル、ｒｓ６４７８１０９における「Ａ」アレル、ｒｓ７２７８２５７における「Ｃ」アレル、およびｒｓ１１２２１３３２における「Ａ」アレルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｒｓ１８９２２３１を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｒｓ９８０６９１４を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ１８９２２３１、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４

４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの多型は、ｒｓ９８０６９１４、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２を含む。いくつかの実施形態では、標準治療薬は、グルココルチコステロイド、抗ＴＮＦ治療、抗－ａ４－ｂ７治療（ベドリズマブ）、抗ＩＬ１２ｐ４０治療（ウステキヌマブ）、サリドマイド、およびシトキシンからなる群から選択される。

【００６３】

本開示の付加的な態様と利点は、以下の詳細な説明から当業者に容易に明白となり、ここでは、本開示の例示的な実施形態のみが示され、かつ記載される。以下の記載から分かるように、本開示は、他の実施形態や異なる実施形態を実施可能であり、その様々な詳細は様々な明白な観点から修正可能であり、そのすべては本開示から逸脱するものではない。したがって、図面とその説明は事実上例示的とみなされるが、限定的とはみなされない。

【００６４】

参照による引用

本明細書で言及される刊行物、特許、および特許出願はすべて、あたかも個々の刊行物、特許、または特許出願がそれぞれ参照により引用されるように具体的かつ個々に指示されるのと同じ程度にまで、参照により本明細書に引用される。引用により組み込まれる刊行物および特許または特許出願が、本明細書に含まれる開示に矛盾する程度まで、本明細書は、そのような矛盾のある題材に取って代わる、および／または、それに先立つように意図される。

【図面の簡単な説明】

【００６５】

本発明の概念に関する新規な特徴を、具体的に添付の特許請求の範囲と共に説明する。本発明の特徴と利点は、本発明の原理が用いられる例示的実施形態を説明する以下の詳細な説明と、以下の添付図面（本明細書では「図（“Ｆｉｇｕｒｅ”ａｎｄ“ＦＩＧ．”）」とも称する）とを参照することにより、より良く理解されるであろう。

【００６６】

【図１】対象の疾患または疾病を処置する治療薬の選択を知らせるべく対象から得た生体試料を処理するための、本開示の実施形態によるワークフローを示す図である。

【図２】医師などのユーザーに対して、対象の遺伝子型データの解析に基づく対象のＴＮＦＳＦ１５プロファイルを含む電子レポートを生成するための、本開示の実施形態によるコンピュータ実装ワークフローを示す図である。

【図３】本明細書に提供される方法を実施するようプログラムまたは構成されるコンピュータシステムを示す図である。

【図４】ＴＮＦＳＦ１５プロファイルを生成するための本開示の実施形態によるコンピュータ実装ワークフローを示す図である。

【図５Ａ】ＴＬ１Ａコンパニオン診断（ＣＤｘ）データセット内のクラスタ解析を示す図である。図５ＡはＴＬ１Ａ　ＣＤｘデータセットのクラスタ１を示す。

【図５Ｂ】ＴＬ１Ａコンパニオン診断（ＣＤｘ）データセット内のクラスタ解析を示す図である。図５ＢはＴＬ１Ａ　ＣＤｘデータセットのクラスタ２を示す。

【図５Ｃ】ＴＬ１Ａコンパニオン診断（ＣＤｘ）データセット内のクラスタ解析を示す図である。図５ＣはＴＬ１Ａ　ＣＤｘデータセットのクラスタ３を示す。

【図６】図５Ａ～５Ｃの３つのクラスタが崩れて２つのクラスタ（左側に高ＴＬ１Ａ発現クラスタ、右側に低ＴＬ１Ａ発現クラスタを示す）と化したことを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【００６７】

本明細書には、腫瘍壊死因子（リガンド）スーパーファミリーのメンバー１５（ＴＬ１Ａ）活性または発現の阻害剤による処置に適切な可能性がある対象を特定するための方法、システム、およびキットが提供されるが、この対象は遺伝子型の保因者であることを前提とする。対象は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）またはクローン病（ＣＤ）などの炎症性疾患、線維狭窄性疾患、または線維性疾患と診断される可能性がある患者であってもよい。対象

は、炎症性疾患、線維狭窄性疾患、または線維性疾患を抱えているかその疑いがある患者でなくてもよい。場合により、遺伝子型は、ＴＬ１Ａにより媒介されるような炎症性、線維狭窄性、または線維性の疾患もしくは疾病を特徴付けるのに有用な場合がある。いくつかの実施形態では、対象は、遺伝子型が検出されることを前提として、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤（例えば抗ＴＬ１Ａ抗体）を投与されることで処置される。場合により、対象を活性または発現の阻害剤による処置に適していると特定することは、対象に阻害剤を投与するために必要とされる。

【００６８】

図１を参照すると、いくつかの実施形態では、本開示の方法、システム、およびキットは、対象から頬側スワブ試料を提供する工程（１０１）と、前記試料を処理することにより試料からのＤＮＡを随意に精製する工程（１０２）と、前記試料中の少なくとも３つの遺伝子座の遺伝子型を検出するべく随意に処理した試料を解析する工程（１０３）と、ＴＮＦＳＦ１５プロファイルを生成するために遺伝子型を処理する工程（１０４）と、ＴＮＦＳＦ１５プロファイルに基づき対象の疾患または障害を処置するために治療を選択する工程（１０５）とを含む。

【００６９】

本明細書に記載の遺伝子型は、適切な遺伝子型決定デバイス（例えばアレイ、シーケンシング）を使用して検出される。いくつかの例では、試料は、対象または患者から間接的にまたは直接得られる。いくつかの例では、試料は、対象により得ることができる。他の例では、試料は、看護士または医師などの医療従事者により得ることができる。試料は、実質的に血液などの遺伝子情報を含有する体液または組織から得ることができる。

【００７０】

本明細書に開示される対象は、哺乳動物、例えばマウス、ラット、モルモット、ウサギ、非ヒト霊長類、家畜などであってもよい。いくつかの例では、対象はヒトである。いくつかの例では、対象は、本明細書に開示される疾患または疾病に関連する症状（例えば腹痛、痙攣、下痢、直腸出血、発熱、体重減少、疲労、食欲不振、脱水症状、および栄養失調、貧血、または潰瘍）を抱えている。

【００７１】

いくつかの実施形態では、対象は、チオプリン毒性、またはチオプリン毒性により引き起こされる疾患（膵臓炎または白血球減少症など）に対する感度が高いか、またはそれらに悩まされている。対象は、標準処置（例えば抗ＴＮＦα治療薬、抗－ａ４－ｂ７治療薬（ベドリズマブ）、抗ＩＬ１２ｐ４０治療薬（ウステキヌマブ）、サリドマイド、またはサイトキシン）に対して無反応もしくは反応損失を経験するか、または経験する疑いがある。

【００７２】

本明細書に開示される疾患または疾病は、炎症性疾患、線維狭窄性疾患、または線維性疾患であってもよい。いくつかの例では、疾患または疾病はＴＬ１Ａ媒介性疾患または疾病である。「ＴＬ１Ａ媒介性疾患または疾病」という用語は、ＴＬ１Ａシグナル伝達により少なくとも部分的に導かれる疾患または疾病の病態あるいは病因を指す。いくつかの例では、疾患または疾病は、ＴＬ１Ａにより媒介されるものなどの免疫媒介性疾患または疾病である。

【００７３】

いくつかの実施形態では、疾患または疾病は、ＴＬ１Ａシグナル伝達により少なくとも部分的に媒介される炎症性疾患または障害である。炎症性疾患の非限定的な例として、アレルギー、強直性脊椎炎、喘息、アトピー性皮膚炎、自己免疫疾患または障害、癌、セリアック病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、慢性消化性潰瘍、膵嚢胞性線維症、糖尿病（例えば１型糖尿病および２型糖尿病）、糸球体腎炎、痛風、肝炎（例えば活性肝炎）、免疫媒介性疾患または障害、クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、筋炎、変形性関節症、骨盤炎症性疾患（ＰＩＤ）、多発性硬化症、加齢による神経変性疾患、歯槽膿漏症（例えば歯根膜炎）、再灌流障害移植拒絶（ｐｒｅｐｅｒｆｕｓｉｏｎ　ｉｎ

ｊｕｒｙ ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ ｒｅｊｅｃｔｉｏｎ）、乾癬、肺線維症、リウマチ性疾患、強皮症、副鼻腔炎、結核が挙げられる。

【００７４】

いくつかの実施形態では、疾患または疾病は、ＴＬ１Ａシグナル伝達により少なくとも部分的に媒介される自己免疫疾患である。自己免疫疾患または障害の非限定的な例として、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗ＧＢＭ／抗ＴＢＭ腎炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性血管浮腫、自己免疫性自律神経異常症、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患（ＡＩＥＤ）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性蕁麻疹、神経細胞軸索型ニューロパチー（ＡＭＡＮ）、Ｂａｌｏ疾患、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病（ＣＤ）、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（ＣＩＤＰ）、慢性再発性多病巣性骨髄炎（ＣＲＭＯ）、チャーグ・ストラウス症候群（ＣＳＳ）または好酸球性肉芽腫症（ＥＧＰＡ）、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、クレスト症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、円板状狼瘡、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎（ＥｏＥ）、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、必須混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、線維筋痛症、線維化性肺胞炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎を伴う肉芽腫症、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）、妊娠ヘルペスまたは妊娠性類天疱瘡（ＰＧ）、汗腺膿瘍（ＨＳ）（反対型ざ瘡）、低ガンマグロブリン血症、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、封入体筋炎（ＩＢＭ）、間質性膀胱炎（ＩＣ）、若年性関節炎、若年性糖尿病（１型糖尿病）、若年性筋炎（ＪＭ）、川崎病、ランバート・イートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状ＩｇＡ疾患（ＬＡＤ）、狼瘡、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎（ＭＰＡ）、混合結合組織病（ＭＣＴＤ）、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン疾患、多巣性運動ニューロパチー（ＭＭＮ）またはＭＭＮＣＢ、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児狼瘡、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼の瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ（ＰＲ）、ＰＡＮＤＡＳ、腫瘍随伴性小脳変性症（ＰＣＤ）、発作性夜間色素尿症（ＰＮＨ）、パリー・ロンベルグ症候群、毛様体扁平部炎（周辺部ブドウ膜炎）、パーソネイジ・ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血（ＰＡ）、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発性動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、ＩＩ型、ＩＩＩ型、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球ろう（ＰＲＣＡ）、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、不隠下肢症候群（ＲＬＳ）、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、自己免疫性精子形成障害（Ｓｐｅｒｍ ＆ ｔｅｓｔｉｃｕｌａｒ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｉｔｙ）、全身硬直症候群（ＳＰＳ）、亜急性細菌性心内膜炎（ＳＢＥ）、Ｓｕｓａｃ症候群、交感性眼炎（ＳＯ）、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）、トローザ・ハント症候群（ＴＨＳ）、横断脊髄炎、１型糖尿病、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、未分化結合織疾患（ＵＣＴＤ）、ブドウ膜炎、脈管炎、白斑、およびＶｏｇｔ－小柳－原田病が挙げられる。

【００７５】

いくつかの実施形態では、疾患または疾病は、ＴＬ１Ａシグナル伝達により少なくとも部分的に媒介される癌である。癌の非限定的な例として、腺様嚢胞癌、副腎腺癌、アミロイドーシス、肛門癌、毛細血管拡張性運動失調、非定型母斑症候群、基底細胞癌、胆管癌、バート－ホッグ－デュベ症候群、膀胱癌、骨癌、脳腫瘍、乳癌、男性乳癌、カルチノイド腫瘍、子宮頸癌、大腸癌、腺管癌、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、消化管間質腫瘍（ＧＩＳ

Ｔ）、ＨＥＲ２陽性乳癌、島細胞腫瘍、若年性ポリポシス症候群、腎癌、喉頭癌、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、成人白血病、小児白血病、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、肝臓癌、小葉癌、肺癌、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、悪性神経膠腫、黒色腫、髄膜腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、上咽頭癌、神経内分泌腫瘍、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、膵臓神経内分泌腫瘍、副甲状腺癌、陰茎癌、腹膜癌、ポイツ・ジェガーズ症候群、下垂体腫瘍、一次性赤血球増加症、前立腺癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、唾液腺癌、肉腫、カポジ肉腫、皮膚癌、小腸癌、胃癌、精巣癌、胸腺腫、甲状腺癌、子宮（子宮内膜）癌、膣癌、およびウィルムス腫瘍が挙げられる。

【００７６】

いくつかの実施形態では、疾患または疾病は、クローン病（ＣＤ）または潰瘍性大腸炎（ＵＣ）などの炎症性腸疾患である。対象は、炎症性疾患とは別に、または炎症性疾患と合わせて、線維症、線維性狭窄、または線維性疾患を抱えている場合がある。場合により、ＣＤは重度ＣＤである。重度ＣＤは、腸壁の瘢痕組織形成（線維性狭窄）および／または腫脹を引き起こす炎症から生じる場合がある。場合によりＣＤは、線維性および／または炎症性狭窄の存在を特徴とする。この狭窄は、コンピュータ断層撮影腸運動記録（ＣＴＥ）および磁気共鳴撮像腸運動記録（ＭＲＥ）により突き止めることができる。疾患または疾病は、場合によっては疾患が標準処置（例えば抗ＴＮＦα治療）に対し耐性を示す難治性として特徴づけることができる。標準処置の非限定的な例として、グルココルチコステロイド、抗ＴＮＦ治療、抗－ａ４－ｂ７治療（ベドリズマブ）、抗ＩＬ１２ｐ４０治療（ウステキヌマブ）、サリドマイド、およびサイトキシンが挙げられる。

【００７７】

遺伝子型

本明細書には、対象から得た試料中の遺伝子材料を解析することにより該試料中で検出され得る遺伝子型が開示される。いくつかの例では、対象はヒトでもよい。いくつかの実施形態では、遺伝子材料は、本明細書に開示される疾患または疾病を抱える対象から得られる。場合により、遺伝子材料は、血液、血清、血漿、汗、頭髪、涙液、尿から、当業者に知られる技法により得られる。場合により、遺伝子材料は、生検、例えば対象の消化管から得られる。

【００７８】

本開示の遺伝子型は、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）である遺伝子材料を含む。いくつかの例では、遺伝子型は変性ＤＮＡ分子またはその断片を含む。いくつかの例では、遺伝子型は、ゲノムＤＮＡ、ウイルスＤＮＡ、ミトコンドリアＤＮＡ、プラスミドＤＮＡ、増幅ＤＮＡ、環状ＤＮＡ、循環ＤＮＡ、無細胞ＤＮＡ、またはエクソソームＤＮＡから選択されるＤＮＡを含む。いくつかの例では、ＤＮＡは、一本鎖ＤＮＡ（ｓｓＤＮＡ）、二本鎖ＤＮＡ、変性二本鎖ＤＮＡ、合成ＤＮＡ、およびそれらの組合せである。前記環状ＤＮＡは切断されるか、または断片化されてもよい。

【００７９】

本明細書に開示される遺伝子型は、本明細書に記載される遺伝子または遺伝子座に少なくとも１つの多型を含む。いくつかの例では、遺伝子または遺伝子座は、腫瘍壊死因子（リガンド）スーパーファミリーのメンバー１５（ＴＮＦＳＦ１５）、ＴＨＡＤＡ Ａｒｍａｄｉｌｌｏ Ｒｅｐｅａｔ Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ（ＴＨＡＤＡ）、プレクストリン相同、ＭｙＴＨ４ Ａｎｄ ＦＥＲＭ Ｄｏｍａｉｎ Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ Ｈ２（ＰＬＥＫＨＨ２）、ＸＫ Ｒｅｌａｔｅｄ ６（ＸＫＲ６）、ミオチュブラリン関連タンパク質（ＭＴＭＲ９）、ＥＴＳプロトオンコジーン、転写因子（ＥＴＳ１）、Ｃ－Ｔｙｐｅ Ｌｅｃｔｉｎ Ｄｏｍａｉｎ Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ １６Ａ（ＣＬＥＣ１６Ａ）、Ｓｕｐｐｒｅｓｓｏｒ Ｏｆ Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ １（ＳＯＣＳ１）、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｔｙｒｏｓｉｎｅ Ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅ Ｎｏｎ－Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｔｙｐｅ ２（ＰＴＰＮ２）、Ｉｎｄｕｃｉｂｌｅ Ｔ Ｃｅｌｌ Ｃｏｓｔｉｍｕｌａ

ｔｏｒ Ｌｉｇａｎｄ（ＩＣＯＳＬＧ）、ヤヌスキナーゼ２（ＪＡＫ２）、カテニンデルタ２（ＣＴＮＮＤ２）、Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ Ｏｆ Ｇ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ７（ＲＧＳ７）、Ｆｏｘ－１ホモログ１（ＲＢＦＯＸ１）、ＲＮＡ結合モチーフタンパク質１７（ＲＢＭ１７）、６－ホスホフルクト－２－キナーゼ／フルクトース－２，６－ビホスファターゼ３（ＰＦＫＦＢ３）、Ｅｃｔｏ－ＮＯＸ Ｄｉｓｕｌｆｉｄｅ－Ｔｈｉｏｌ Ｅｘｃｈａｎｇｅｒ １（ＥＮＯＸ１）、Ｃｏｉｌｅｄ－Ｃｏｉｌ Ｄｏｍａｉｎ Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ １２２（ＣＣＤＣ１２２）、Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ Ｏｆ Ｔｅｌｏｍｅｒｅ Ｅｌｏｎｇａｔｉｏｎ Ｈｅｌｉｃａｓｅ １（ＲＴＥＬ１）、ＴＮＦ受容体スーパーファミリーのメンバー６ｂ（ＴＮＦＲＳＦ６Ｂ）、ＧＬＩＳファミリーのジンクフィンガー３（ＧＬＩＳ３）、Ｓｏｌｕｔｅ Ｃａｒｒｉｅｒ Ｆａｍｉｌｙ １ Ｍｅｍｂｅｒ １（ＳＬＣ１Ａ１）、ＩＫＡＲＯＳファミリーのジンクフィンガー２（ＩＫＺＦ２）、脂肪酸アシル－ＣｏＡレダクターゼ１（ＦＡＲ１）、スポンジン１（ＳＰＯＮ１）、プレキシンＡ２（ＰＬＸＮＡ２）、ＭＩＲ２０５宿主遺伝子（ＭＩＲ２０５ＨＧ）、Ｃ－Ｔｙｐｅ Ｌｅｃｔｉｎ Ｄｏｍａｉｎ Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ １６Ａ（ＣＬＥＣ１６Ａ）、ＰＲ／ＳＥＴドメイン１４（ＰＲＤＭ）、Ａｕｔｏｐｈａｇｙ Ｒｅｌａｔｅｄ ５（ＡＴＧ５）、およびプロスタグランジンＥ受容体４（ＰＴＧＥＲ４）からなる群から選択される。いくつかの例では、遺伝子または遺伝子座は、表１に提供される遺伝子または遺伝子座を含む。本明細書に開示される遺伝子型は、場合によりハプロタイプである。いくつかの例では、遺伝子型は、特定の多型、連鎖不平衡（ＬＤ）の多型、またはそれらの組合せを含む。場合により、ＬＤは、少なくともまたは約０．７０、０．７５、０．８０、０．８５、０．９０、あるいは１．０のr^2により定義される。本明細書に開示される遺伝子型は、少なくともまたは約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、あるいはそれより多くの多型を含む場合がある。好ましい実施形態では、本明細書に開示される遺伝子型は、表１に提供されるものなどの３つの多型の組合せを含む。

【００８０】

本明細書に記載される多型は、一塩基多型、またはインデル（挿入／欠失）でもよい。いくつかの例では、多型は、少なくとも１つの核酸塩基の挿入または欠失（例えばインデル）である。いくつかの例では、遺伝子型はコピー数変異（ＣＮＶ）を含んでもよく、これは、所与の集団中の個体間の多くの核酸配列における変異である。いくつかの例では、ＣＮＶは、少なくともまたは約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、３０、４０、あるいは５０の核酸分子を含む。いくつかの例では、遺伝子型はヘテロ接合である。いくつかの例では、遺伝子型はホモ接合である。

【００８１】

本明細書には、以下の実施形態において、本明細書に開示される遺伝子型が開示される：

１．遺伝子または遺伝子座に少なくとも１つの多型を含む遺伝子型。

２．表１に提供される多型を含む、実施形態１に記載の遺伝子型。

３．ヘテロ接合である、実施形態１から２のいずれかに記載の遺伝子型。

４．ホモ接合である、実施形態１から２のいずれかに記載の遺伝子型。

５．少なくとも２つの多型を含む、実施形態１から４のいずれかに記載の遺伝子型。

６．少なくとも３つの多型を含む、実施形態１から４のいずれかに記載の遺伝子型。

７．少なくとも４つの多型を含む、実施形態１から４のいずれかに記載の遺伝子型。

８．表１に提供される多型と連鎖不平衡にある多型を含む、実施形態１に記載の遺伝子型。

９．ＬＤが、（ｉ）少なくとも約０．７０のＤ’値、または（ｉｉ）０のＤ’値および少なくとも約０．７０のr^2値により定義される、実施形態８に記載の遺伝子型。

１０．ＬＤが、（ｉ）少なくとも約０．８０のＤ’値、または（ｉｉ）０のＤ’値および少なくとも約０．８０のr^2値により定義される、実施形態８に記載の遺伝子型。

１１．ＬＤが、（ｉ）少なくとも約０．９０のＤ’値、または（ｉｉ）０のＤ’値および少

なくとも約０．９０のｒ^{2}値により定義される、実施形態８に記載の遺伝子型。
１２．ＬＤが、（ｉ）少なくとも約０．９５のＤ’値、または（ｉｉ）０のＤ’値および少なくとも約０．９５のｒ^{2}値により定義される、実施形態８に記載の遺伝子型。
１３．前記遺伝子または遺伝子座が、腫瘍壊死因子（リガンド）スーパーファミリーのメンバー１５（ＴＮＦＳＦ１５）、ＴＨＡＤＡ Ａｒｍａｄｉｌｌｏ Ｒｅｐｅａｔ Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ（ＴＨＡＤＡ）、プレクストリン相同、ＭｙＴＨ４ Ａｎｄ ＦＥＲＭ Ｄｏｍａｉｎ Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ Ｈ２（ＰＬＥＫＨＨ２）、ＸＫ Ｒｅｌａｔｅｄ ６（ＸＫＲ６）、ミオチュブラリン関連タンパク質（ＭＴＭＲ９）、ＥＴＳプロトオンコジーン、転写因子（ＥＴＳ１）、Ｃ－Ｔｙｐｅ Ｌｅｃｔｉｎ Ｄｏｍａｉｎ Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ １６Ａ（ＣＬＥＣ１６Ａ）、Ｓｕｐｐｒｅｓｓｏｒ Ｏｆ Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ １（ＳＯＣＳ１）、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｔｙｒｏｓｉｎｅ Ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅ Ｎｏｎ－Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｔｙｐｅ ２（ＰＴＰＮ２）、Ｉｎｄｕｃｉｂｌｅ Ｔ Ｃｅｌｌ Ｃｏｓｔｉｍｕｌａｔｏｒ Ｌｉｇａｎｄ（ＩＣＯＳＬＧ）、ヤヌスキナーゼ２（ＪＡＫ２）、カテニンデルタ２（ＣＴＮＮＤ２）、Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ Ｏｆ Ｇ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ７（ＲＧＳ７）、Ｆｏｘ－１ホモログ１（ＲＢＦＯＸ１）、ＲＮＡ結合モチーフタンパク質１７（ＲＢＭ１７）、６－ホスホフルクト－２－キナーゼ／フルクトース－２，６－ビホスファターゼ３（ＰＦＫＦＢ３）、Ｅｃｔｏ－ＮＯＸ Ｄｉｓｕｌｆｉｄｅ－Ｔｈｉｏｌ Ｅｘｃｈａｎｇｅｒ １（ＥＮＯＸ１）、Ｃｏｉｌｅｄ－Ｃｏｉｌ Ｄｏｍａｉｎ Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ １２２（ＣＣＤＣ１２２）、Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ Ｏｆ Ｔｅｌｏｍｅｒｅ Ｅｌｏｎｇａｔｉｏｎ Ｈｅｌｉｃａｓｅ １（ＲＴＥＬ１）、ＴＮＦ受容体スーパーファミリーのメンバー６ｂ（ＴＮＦＲＳＦ６Ｂ）、ＧＬＩＳファミリーのジンクフィンガー３（ＧＬＩＳ３）、Ｓｏｌｕｔｅ Ｃａｒｒｉｅｒ Ｆａｍｉｌｙ １ Ｍｅｍｂｅｒ １（ＳＬＣ１Ａ１）、ＩＫＡＲＯＳファミリーのジンクフィンガー２（ＩＫＺＦ２）、脂肪酸アシル－ＣｏＡレダクターゼ１（ＦＡＲ１）、スポンジン１（ＳＰＯＮ１）、プレキシンＡ２（ＰＬＸＮＡ２）、ＭＩＲ２０５宿主遺伝子（ＭＩＲ２０５ＨＧ）、Ｃ－Ｔｙｐｅ Ｌｅｃｔｉｎ Ｄｏｍａｉｎ Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ １６Ａ（ＣＬＥＣ１６Ａ）、ＰＲ／ＳＥＴドメイン１４（ＰＲＤＭ）、Ａｕｔｏｐｈａｇｙ Ｒｅｌａｔｅｄ ５（ＡＴＧ５）、およびプロスタグランジンＥ受容体４（ＰＴＧＥＲ４）からなる群から選択される、実施形態１から１２のいずれかに記載の遺伝子型。
１４．（１）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ４２４６９０５、
（２）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ７９３５３９３、
（３）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１８９２２３１、
（４）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１２９３４４７６、
（５）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ９８０６９１４、
（６）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ２２９７４３７、
（７）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ２０７０５５７、
（８）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ７２７８２５７、
（９）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１１２２１３３２、
（１０）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ４１３０９３６７、
（１１）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ６４７８１０９、
（１２）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７９３５３９３、
（１３）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１８９２２３１、
（１４）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１２９３４４７６、
（１５）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ９８０６９１４、
（１６）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ２２９７４３７、
（１７）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ２０７０５５７、
（１８）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７２７８２５７、
（１９）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１１２２１３３２、
（２０）ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ４１３０９３６７、

(２１) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ６４７８１０９、
(２２) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、
(２３) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、
(２４) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、
(２５) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ２２９７４３７、
(２６) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ２０７０５５７、
(２７) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、
(２８) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１１２２１３３２、
(２９) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ４１３０９３６７、
(３０) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ６４７８１０９、
(３１) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ１２９３４４７６、
(３２) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、
(３３) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ２２９７４３７、
(３４) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ２０７０５５７、
(３５) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、
(３６) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ１１２２１３３２、
(３７) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ４１３０９３６７、
(３８) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、
(３９) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ９８０６９１４、
(４０) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ２２９７４３７、
(４１) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ２０７０５５７、
(４２) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ７２７８２５７、
(４３) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１１２２１３３２、
(４４) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ４１３０９３６７、
(４５) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ６４７８１０９、
(４６) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ２２９７４３７、
(４７) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ２０７０５５７、
(４８) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、
(４９) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ１１２２１３３２、
(５０) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ４１３０９３６７、
(５１) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、
(５２) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ２０７０５５７、
(５３) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ７２７８２５７、
(５４) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ１１２２１３３２、
(５５) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、
(５６) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ６４７８１０９、
(５７) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７２７８２５７、
(５８) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１１２２１３３２、
(５９) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４１３０９３６７、
(６０) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、
(６１) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１１２２１３３２、
(６２) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ４１３０９３６７、
(６３) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、
(６４) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１１２２１３３２、ｒｓ４１３０９３６７、
(６５) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ１１２２１３３２、ｒｓ６４７８１０９、
(６６) ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ６４７８１０９、
(６７) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７９３５３９３、
(６８) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１８９２２３１、
(６９) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１２９３４４７６、
(７０) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ９８０６９１４、

(７１) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ２２９７４３７、
(７２) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ２０７０５５７、
(７３) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７２７８２５７、
(７４) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１１２２１３３２、
(７５) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ４１３０９３６７、
(７６) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ６４７８１０９、
(７７) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、
(７８) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、
(７９) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、
(８０) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ２２９７４３７、
(８１) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ２０７０５５７、
(８２) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、
(８３) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１１２２１３３２、
(８４) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ４１３０９３６７、
(８５) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ６４７８１０９、
(８６) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ１２９３４４７６、
(８７) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、
(８８) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ２２９７４３７、
(８９) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ２０７０５５７、
(９０) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、
(９１) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ１１２２１３３２、
(９２) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ４１３０９３６７、
(９３) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、
(９４) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ９８０６９１４、
(９５) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ２２９７４３７、
(９６) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ２０７０５５７、
(９７) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ７２７８２５７、
(９８) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１１２２１３３２、
(９９) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ４１３０９３６７、
(１００) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ６４７８１０９、
(１０１) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ２２９７４３７、
(１０２) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ２０７０５５７、
(１０３) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、
(１０４) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ１１２２１３３２、
(１０５) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ４１３０９３６７、
(１０６) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、
(１０７) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ２０７０５５７、
(１０８) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ７２７８２５７、
(１０９) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ１１２２１３３２、
(１１０) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、
(１１１) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ６４７８１０９、
(１１２) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７２７８２５７、
(１１３) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１１２２１３３２、
(１１４) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４１３０９３６７、
(１１５) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、
(１１６) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１１２２１３３２、
(１１７) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ４１３０９３６７、
(１１８) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、
(１１９) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１１２２１３３２、ｒｓ４１３０９３６７、
(１２０) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ１１２２１３３２、ｒｓ６４７８１０９、

(１２１) ｒｓ７７５９３８５、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ６４７８１０９、
(１２２) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、
(１２３) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１２９３４４７６、
(１２４) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、
(１２５) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ２２９７４３７、
(１２６) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ２０７０５５７、
(１２７) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、
(１２８) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１１２２１３３２、
(１２９) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ４１３０９３６７、
(１３０) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ６４７８１０９、
(１３１) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ１２９３４４７６、
(１３２) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、
(１３３) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ２２９７４３７、
(１３４) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ２０７０５５７、
(１３５) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、
(１３６) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ１１２２１３３２、
(１３７) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ４１３０９３６７、
(１３８) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ６４７８１０９、
(１３９) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ９８０６９１４、
(１４０) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ２２９７４３７、
(１４１) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ２０７０５５７、
(１４２) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ７２７８２５７、
(１４３) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ１１２２１３３２、
(１４４) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ４１３０９３６７、
(１４５) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１２９３４４７６、ｒｓ６４７８１０９、
(１４６) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ２２９７４３７、
(１４７) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ２０７０５５７、
(１４８) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、
(１４９) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ１１２２１３３２、
(１５０) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ４１３０９３６７、
(１５１) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ６４７８１０９、
(１５２) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ２０７０５５７、
(１５３) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ７２７８２５７、
(１５４) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ１１２２１３３２、
(１５５) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、
(１５６) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ６４７８１０９、
(１５７) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７２７８２５７、
(１５８) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１１２２１３３２、
(１５９) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４１３０９３６７、
(１６０) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ６４７８１０９、
(１６１) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１１２２１３３２、
(１６２) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ４１３０９３６７、
(１６３) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、
(１６４) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１１２２１３３２、ｒｓ４１３０９３６７、
(１６５) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ１１２２１３３２、ｒｓ６４７８１０９、
(１６６) ｒｓ４２４６９０５、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ６４７８１０９、
(１６７) ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ１２９３４４７６、
(１６８) ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、
(１６９) ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ２２９７４３７、
(１７０) ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ２０７０５５７、

(171) rs7935393、rs189231、rs7278257、
(172) rs7935393、rs189231、rs11221332、
(173) rs7935393、rs189231、rs41309367、
(174) rs7935393、rs189231、rs6478109、
(175) rs7935393、rs12934476、rs9806914、
(176) rs7935393、rs12934476、rs2297437、
(177) rs7935393、rs12934476、rs2070557、
(178) rs7935393、rs12934476、rs7278257、
(179) rs7935393、rs12934476、rs11221332、
(180) rs7935393、rs12934476、rs41309367、
(181) rs7935393、rs12934476、rs6478109、
(182) rs7935393、rs9806914、rs2297437、
(183) rs7935393、rs9806914、rs2070557、
(184) rs7935393、rs9806914、rs7278257、
(185) rs7935393、rs9806914、rs11221332、
(186) rs7935393、rs9806914、rs41309367、
(187) rs7935393、rs9806914、rs6478109、
(188) rs7935393、rs2297437、rs2070557、
(189) rs7935393、rs2297437、rs7278257、
(190) rs7935393、rs2297437、rs11221332、
(191) rs7935393、rs2297437、rs41309367、
(192) rs7935393、rs2297437、rs6478109、
(193) rs7935393、rs2070557、rs7278257、
(194) rs7935393、rs2070557、rs11221332、
(195) rs7935393、rs2070557、rs41309367、
(196) rs7935393、rs2070557、rs6478109、
(197) rs7935393、rs7278257、rs11221332、
(198) rs7935393、rs7278257、rs41309367、
(199) rs7935393、rs7278257、rs6478109、
(200) rs7935393、rs11221332、rs41309367、
(201) rs7935393、rs11221332、rs6478109、
(202) rs7935393、rs41309367、rs6478109、
(203) rs189231、rs12934476、rs9806914、
(204) rs189231、rs12934476、rs2297437、
(205) rs189231、rs12934476、rs2070557、
(206) rs189231、rs12934476、rs7278257、
(207) rs189231、rs12934476、rs11221332、
(208) rs189231、rs12934476、rs41309367、
(209) rs189231、rs12934476、rs6478109、
(210) rs189231、rs9806914、rs2297437、
(211) rs189231、rs9806914、rs2070557、
(212) rs189231、rs9806914、rs7278257、
(213) rs189231、rs9806914、rs11221332、
(214) rs189231、rs9806914、rs41309367、
(215) rs189231、rs9806914、rs6478109、
(216) rs189231、rs2297437、rs2070557、
(217) rs189231、rs2297437、rs7278257、
(218) rs189231、rs2297437、rs11221332、
(219) rs189231、rs2297437、rs41309367、
(220) rs189231、rs2297437、rs6478109、

(221) rs1892231、rs2070557、rs7278257、
(222) rs1892231、rs2070557、rs11221332、
(223) rs1892231、rs2070557、rs41309367、
(224) rs1892231、rs2070557、rs6478109、
(225) rs1892231、rs7278257、rs11221332、
(226) rs1892231、rs7278257、rs41309367、
(227) rs1892231、rs7278257、rs6478109、
(228) rs1892231、rs11221332、rs41309367、
(229) rs1892231、rs11221332、rs6478109、
(230) rs1892231、rs41309367、rs6478109、
(231) rs12934476、rs9806914、rs2297437、
(232) rs12934476、rs9806914、rs2070557、
(233) rs12934476、rs9806914、rs7278257、
(234) rs12934476、rs9806914、rs11221332、
(235) rs12934476、rs9806914、rs41309367、
(236) rs12934476、rs9806914、rs6478109、
(237) rs12934476、rs2297437、rs2070557、
(238) rs12934476、rs2297437、rs7278257、
(239) rs12934476、rs2297437、rs11221332、
(240) rs12934476、rs2297437、rs41309367、
(241) rs12934476、rs2297437、rs6478109、
(242) rs12934476、rs2070557、rs7278257、
(243) rs12934476、rs2070557、rs11221332、
(244) rs12934476、rs2070557、rs41309367、
(245) rs12934476、rs2070557、rs6478109、
(246) rs12934476、rs7278257、rs11221332、
(247) rs12934476、rs7278257、rs41309367、
(248) rs12934476、rs7278257、rs6478109、
(249) rs12934476、rs11221332、rs41309367、
(250) rs12934476、rs11221332、rs6478109、
(251) rs12934476、rs41309367、rs6478109、
(252) rs9806914、rs2297437、rs2070557、
(253) rs9806914、rs2297437、rs7278257、
(254) rs9806914、rs2297437、rs11221332、
(255) rs9806914、rs2297437、rs41309367、
(256) rs9806914、rs2297437、rs6478109、
(257) rs9806914、rs2070557、rs7278257、
(258) rs9806914、rs2070557、rs11221332、
(259) rs9806914、rs2070557、rs41309367、
(260) rs9806914、rs2070557、rs6478109、
(261) rs9806914、rs7278257、rs11221332、
(262) rs9806914、rs7278257、rs41309367、
(263) rs9806914、rs7278257、rs6478109、
(264) rs9806914、rs11221332、rs41309367、
(265) rs9806914、rs11221332、rs6478109、
(266) rs9806914、rs41309367、rs6478109、
(267) rs2297437、rs2070557、rs7278257、
(268) rs2297437、rs2070557、rs11221332、
(269) rs2297437、rs2070557、rs41309367、
(270) rs2297437、rs2070557、rs6478109、

（２７１）ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１１２２１３３２、
（２７２）ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ４１３０９３６７、
（２７３）ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、
（２７４）ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ１１２２１３３２、ｒｓ４１３０９３６７、
（２７５）ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ１１２２１３３２、ｒｓ６４７８１０９、
（２７６）ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ６４７８１０９、
（２７７）ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１１２２１３３２、
（２７８）ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ４１３０９３６７、
（２７９）ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ６４７８１０９、
（２８０）ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１１２２１３３２、ｒｓ４１３０９３６７、
（２８１）ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１１２２１３３２、ｒｓ６４７８１０９、
（２８２）ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ６４７８１０９、
（２８３）ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１１２２１３３２、ｒｓ４１３０９３６７、
（２８４）ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ１１２２１３３２、ｒｓ６４７８１０９、
（２８５）ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ６４７８１０９、または
（２８６）ｒｓ１１２２１３３２、ｒｓ４１３０９３６７、ｒｓ６４７８１０９
から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。

１５．前記ｒｓ７２７８２５７がｒｓ５６１２４７６２と置き換えられる、実施形態１４に記載の遺伝子型。

１６．前記ｒｓ７２７８２５７がｒｓ２０７０５５８と置き換えられる、実施形態１４に記載の遺伝子型。

１７．前記ｒｓ７２７８２５７がｒｓ２０７０５６１と置き換えられる、実施形態１４に記載の遺伝子型。

１８．ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｒｓ１８９２２３１から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。

１９．ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｒｓ９８０６９１４から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。

２０．ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。

２１．ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。

２２．ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。

２３．ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。

２４．ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。

２５．ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。

２６．ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれ

かに記載の遺伝子型。
２７．ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
２８．ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
２９．ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
３０．ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
３１．ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
３２．ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
３３．ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
３４．ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
３５．ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
３６．ｒｓ１８９２２３１、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
３７．ｒｓ９８０６９１４、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
３８．ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
３９．ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
４０．ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
４１．ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
４２．ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１８９２２３１から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
４３．ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１６９０１７４８から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
４４．ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
４５．ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。

４６．ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１８９２２３１から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
４７．ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１６９０１７４８から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
４８．ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
４９．ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８から選択される少なくとも２つの多型を含む、実施形態５から６のいずれかに記載の遺伝子型。
５０．少なくとも１つの多型に対して表１に提供されるマイナーアレルを含む、実施形態１から４９のいずれかに記載の遺伝子型。
５１．少なくとも１つの多型に対して表１に提供されるメジャーアレルを含む、実施形態１から４９のいずれかに記載の遺伝子型。
５２．遺伝子型の存在は、少なくとも約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の陽性的中率で、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対する陽性治療応答を予測する、実施形態１から５１のいずれかに記載の遺伝子型。
５３．遺伝子型の存在は、少なくとも約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の特異度で、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤による処置に対する陽性治療応答を予測する、実施形態１から５５のいずれかに記載の遺伝子型。

【００８２】

本明細書に開示される態様は、特定の疾患もしくは疾病、またはその亜臨床的表現型を進行させる、またはその疑いがある対象に関連し、かつこの対象を示す遺伝子型を提供する。加えて、本明細書に開示される遺伝子型は、ＴＮＦＳＦ１５（ＴＬ１Ａ）発現または活性の増加に関連する。そのため遺伝子型は、対象がＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤に対する陽性治療応答を有することを示す。表１は、ＴＮＦＳＦ１５（ＴＬ１Ａ）発現または活性の阻害剤に対する陽性治療応答に関連し、かつこの応答を予測する例示的な多型を提供する。「陽性治療応答」という用語は、治療（例えば抗ＴＬ１Ａ抗体）の誘導後の疾患または疾病（例えばクローン病（Ｃｏｈｎ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ））の少なくとも１つの症状の低減または排除を指す。

【００８３】

【表１－１】

表 1. 例示的な多型

rsID	Chip_id	遺伝子	マイナーアレル	メジャーアレル	SEQ ID NO
rs11897732	1kg_2_43394890	THADA	G	A	1
rs6740739	1kg_2_43709147	THADA,PLEKHH2	A	G	2
rs17796285	1kg_8_11161865	XKR6,MTMR9	G	C	3
rs7935393	imm_11_127948309	ETS1	C	A	4
rs12934476	imm_16_11239010	CLEC16A,SOCS1	G	A	5
rs12457255	imm_18_12749976	LOC100996324,PTPN2	A	C	6
rs2070557	imm_21_44479552	ICOSLG	A	T	7
rs4246905	imm_9_116593070	TNFSF15	A	G	8
rs10974900	imm_9_4977958	JAK2	A	G	9
rs12434976	rs12434976	LINC01550,C14orf177	C	A	10
rs16901748	rs16901748	CTNND2	A	C	11
rs2815844	rs2815844	RGS7	A	G	12
rs889702	rs889702	RBFOX1	G	A	13
rs2409750	1kg_8_11125104	XKR6,MTMR9	C	A	14
rs1541020	imm_10_6205036	RBM17,PFKFB3	A	G	15
rs4942248	imm_13_43304805	ENOX1,CCDC122	T	A	16
rs12934476	imm_16_11239010	CLEC16A,SOCS1	G	A	17
rs12457255	imm_18_12749976	LOC100996324,PTPN2	A	C	18
rs2297437	imm_20_61775718	RTEL1-TNFRSF6B	A	G	19
rs41309367	imm_20_61779998	RTEL1-TNFRSF6B	G	A	20
rs10733509	imm_9_4298050	GLIS3,SLC1A1	A	G	21
rs10750376	rs10750376	LOC101929497,ETS1	G	A	22
rs10932456	rs10932456	MIR4776-2,IKZF2	G	A	23
rs1326860	rs1326860	LINC01031,NONE	A	G	24
rs1528663	rs1528663	FAR1,SPON1	G	A	25
rs1892231	rs1892231	LINC01550,C14orf177	C	A	26
rs951279	rs951279	PLXNA2,MIR205HG	G	A	27
rs9806914	rs9806914	RBFOX1	A	G	28
rs7935393	imm_11_127948309	ETS1	C	A	29
rs1690492	imm_16_11226317	CLEC16A,SOCS1	G	C	30
rs420726	imm_21_44483873	ICOSLG	G	A	31
rs7759385	imm_6_106695463	PRDM1,ATG5	T	A	32
rs10974900	imm_9_4977958	JAK2	A	G	33
rs1326860	rs1326860	LINC01031,NONE	A	G	34
rs2548147	rs2548147	LINC00603,PTGER4	C	G	35
rs2815844	rs2815844	RGS7	A	G	36
rs889702	rs889702	RBFOX1	G	A	37
rs9806914	rs9806914	RBFOX1	A	G	38
rs6478109	imm_9_116608587	TNFSF15	A	G	39
rs7278257	imm_21_44478192	ICOSLG	C	G	40
rs11221332	imm_11_127886184	ETS1	A	G	41
rs56124762	imm_21_44482902	ICOSLG	A	G	57

【００８４】

【表１－２】

表 1. 例示的な多型

rsID	Chip_id	遺伝子	マイナーアレル	メジャーアレル	SEQ ID NO
rs2070558	imm_21_44480086	ICOSLG	G	A	58
rs2070561	rs2070561	ICOSLG	T	C	59

【００８５】
本開示は、対象から得た試料中での検出時に、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤などによる処置に対する対象の陽性治療応答を示す３つの多型（例えば「３－ＳＮＰモデル」）を含むモデルを提供する。本明細書に記載されるモデルの非限定的な例として、モデルＡ（ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ１８９２２３１）、モデルＢ（ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５７、およびｒｓ９８０６９１４）、モデルＣ（ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ１８９２２３１）、モデルＤ（ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ９８０６９１４）、モデルＥ（ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ１６９０１７４８）、モデルＦ（ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１６９０１７４８、およびｒｓ２２９７４３７）、モデルＧ（ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８）、モデルＨ（ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５７、およびｒｓ７９３５３９３）、モデルＩ（ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ７９３５３９３）、モデルＪ（ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ１８９２２３１）、ならびにモデルＫ（ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ１６９０１７４８）が挙げられる。
【００８６】
方法
検出方法
対象のサンプル中の遺伝子型を検出するための本明細書に開示される方法は、対象の遺伝子型を包含する核酸配列の存在、欠如、および量のうち少なくとも１つを検出するためにサンプル中の遺伝子材料を分析する工程を含む。いくつかの実施形態では、試料は、少なくとも３つの多型の存在、欠如、または量を測定するために分析される。いくつかの実施形態では、試料は、少なくとも４つの多型の存在、欠如、または量を測定するために分析される。いくつかの実施形態では、試料は、少なくとも５つの多型の存在、欠如、または量を測定するために分析される。いくつかの実施形態では、少なくとも３つの遺伝子型は、本明細書に記載の方法を使用して検出される。
【００８７】
場合により、核酸配列はＤＮＡを含む。いくつかの例では、核酸配列は変性ＤＮＡ分子またはその断片を含む。いくつかの例では、核酸配列は、ゲノムＤＮＡ、ウイルスＤＮＡ、ミトコンドリアＤＮＡ、プラスミドＤＮＡ、増幅ＤＮＡ、環状ＤＮＡ、循環ＤＮＡ、無細胞ＤＮＡ、またはエクソソームＤＮＡから選択されるＤＮＡを含む。いくつかの例では、ＤＮＡは、一本鎖ＤＮＡ（ｓｓＤＮＡ）、二本鎖ＤＮＡ、変性二本鎖ＤＮＡ、合成ＤＮＡ、およびそれらの組合せである。環状ＤＮＡは切断されるか、または断片化されてもよい。いくつかの例では、核酸配列はＲＮＡを含む。いくつかの例では、核酸配列は断片化ＲＮＡを含む。いくつかの例では、核酸配列は部分的に分解されたＲＮＡを含む。いくつかの例では、核酸配列はマイクロＲＮＡまたはその一部を含む。いくつかの例では、核酸配列は、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡ、ｐｒｉ－ｍｉＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ｐｒｅ－ｍＲＮＡ、ウイルスＲＮＡ、ウイロイドＲＮＡ、ウイルソイドＲＮＡ、環状ＲＮＡ（ｃｉｒｃＲＮＡ）、リボソームＲＮＡ（ｒＲＮＡ）、転移ＲＮＡ（ｔＲＮＡ）、ｐｒｅ－ｔＲＮＡ、長鎖ノンコーディングＲＮＡ（ｌｎｃＲＮＡ）、核内低分子ＲＮＡ（ｓｎＲＮＡ）、循環ＲＮＡ、無細胞ＲＮＡ、エキソソームＲＮＡ、ベクター発現ＲＮＡ、ＲＮＡ転写物、合成ＲＮＡ、およびそれらの組合せから選択される、ＲＮＡ分子または断片化ＲＮＡ分子（ＲＮＡフラグメント）を含む。
【００８８】
本明細書中の方法に有用な場合がある核酸ベースの検出技法として、量的ポリメラーゼ連鎖反応（ｑＰＣＲ）、ゲル電気泳動法、免疫化学、蛍光インサイツハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）などのインサイツハイブリダイゼーション、細胞化学、および次世代シーケンシングが挙げられる。いくつかの実施形態では、前記方法はＴａｑＭａｎ（商標）ｑＰＣＲを含む。これは、特異的なプライマー対との核酸増幅反応、および標的核酸に特異的な加水分解性プローブでの増幅核酸のハイブリダイゼーションに関与する。

【００８９】
いくつかの例では、前記方法は、サザンブロットあるいはノーザンブロット解析、ポリメラーゼ連鎖反応解析、およびプローブアレイを含むがこれらに限定されないハイブリダイゼーションおよび／または増幅アッセイを含む。非限定的な増幅反応として、ｑＰＣＲ、自己配列複製、転写増幅システム、Ｑ－βレプリカーゼ、ローリングサークル複製、または当該技術分野で既知の他のあらゆる核酸増幅が挙げられる。論じられるように、本明細書中のｑＰＣＲへの言及はＴａｑＭａｎ（商標）方法の使用を含む。さらなる例示的なハイブリダイゼーションアッセイとして、ビーズ、マルチウェルプレート、または他の基質にコンジュゲート、またはその他の方法で固定される核酸プローブの使用が挙げられる。ここで核酸プローブは、本明細書で提供される遺伝子型の標的核酸配列でハイブリダイズするように構成される。非限定的な方法は、Ａｎａｌ　Ｃｈｅｍ．２０１３　Ｆｅｂ　５；８５（３）：１９３２－９にて利用される方法である。

【００９０】
いくつかの実施形態では、遺伝子型の有無の検出は、対象の遺伝子材料のシーケンシングを含む。シーケンシングは、単一分子リアルタイム（ＳＭＲＴ）シーケンシング、ポロニーシーケンシング、ライゲーションシーケンシング、可逆的ターミネーターシーケンシング、プロトン検出シーケンシング、イオン半導体シーケンシング、ナノポアシーケンシング、電子シーケンシング、パイロシーケンシング、マクサム・ギルバートシーケンシング、連鎖停止（例えばサンガー）シーケンシング、＋Ｓシーケンシング、または合成によるシーケンシングを含むがこれらに限定されない任意の適切なシーケンシング技法で実行することができる。シーケンシング方法として、次世代シーケンシング、例えばイルミナシーケンシング（例えばＳｏｌｅｘａ）、Ｒｏｃｈｅ　４５４シーケンシング、イオントレント（Ｉｏｎ　ｔｏｒｒｅｎｔ）シーケンシング、およびＳＯＬｉＤシーケンシングなどの現代のシーケンシング技法も挙げられる。場合により、次世代シーケンシングは高スループットシーケンシング方法を必要とする。当業者に利用可能なさらなるシーケンシング方法を利用してもよい。

【００９１】
いくつかの例では、配列決定されたヌクレオチドの数は、少なくとも５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、１５０、２００、３００、４００、５００、２０００、４０００、６０００、８０００、１００００、２００００、５００００、１０００００、または１０００００を超えるヌクレオチドである。いくつかの例では、配列決定されたヌクレオチドの数は、約１～約１０００００のヌクレオチド、約１～約１００００のヌクレオチド、約１～約１０００のヌクレオチド、約１～約５００のヌクレオチド、約１～約３００のヌクレオチド、約１～約２００のヌクレオチド、約１～約１００のヌクレオチド、約５～約１０００００のヌクレオチド、約５～約１００００のヌクレオチド、約５～約１０００のヌクレオチド、約５～約５００のヌクレオチド、約５～約３００のヌクレオチド、約５～約２００のヌクレオチド、約５～約１００のヌクレオチド、約１０～約１０００００のヌクレオチド、約１０～約１００００のヌクレオチド、約１０～約１０００のヌクレオチド、約１０～約５００のヌクレオチド、約１０～約３００のヌクレオチド、約１０～約２００のヌクレオチド、約１０～約１００のヌクレオチド、約２０～約１０００００のヌクレオチド、約２０～約１００００のヌクレオチド、約２０～約１０００のヌクレオチド、約２０～約５００のヌクレオチド、約２０～約３００のヌクレオチド、約２０～約２００のヌクレオチド、約２０～約１００のヌクレオチド、約３０～約１０００００のヌクレオチド、約３０～約１００００のヌクレオチド、約３０～約１０００のヌクレオチド、約３０～約５００のヌクレオチド、約３０～約３００のヌクレオチド、約３０～約２００のヌクレオチド、約３０～約１００のヌクレオチド、約５０～約１０００００のヌクレオチド、約５０～約１００００のヌクレオチド、約５０～約１０００のヌクレオチド、約５０～約５００のヌクレオチド、約５０～約３００のヌクレオチド、約５０～約２００のヌクレオチド、または約５０～約１００のヌクレオチドの範囲内にある。

【００９２】
例示的なプローブは、非核酸塩基文字（例えばＲ、Ｎ、Ｓ）で示される核酸塩基を含む配列番号１～４８または５７～５９のいずれか１つ、あるいはその逆補体に提供される少なくとも１０個の隣接核酸の核酸配列を含む。いくつかの例では、プローブは、表１に提供される多型を検出するために使用することができ、このプローブは、対応する配列番号またはその逆補体に提供される少なくとも１０個の隣接核酸の核酸配列を含み、１０個の隣接核酸は、非核酸塩基文字で示される核位置において表１にも提供される「リスクアレル」またはその逆補体を含む。いくつかの実施形態では、プローブは、配列番号１～４８または５７～５９のいずれか１つ、あるいはその逆補体に対して少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を含む。いくつかの例では、フォワードプライマーおよびリバースプライマーは、標的核酸配列を増幅するために使用される。フォワードプライマーおよびリバースプライマーは、配列番号１～４８または５７～５９のいずれか１つ、あるいはその逆補体に提供される核酸配列に対応する、表１に提供されるリスクアレルに隣接する核酸配列を含む場合がある。

【００９３】
プローブとして利用される分子の例として、限定されないが、ＲＮＡとＤＮＡが挙げられる。いくつかの実施形態では、核酸に関する用語「プローブ」は、特異的に意図した標的核酸配列へと選択的に結合可能な任意の分子を指す。いくつかの例では、プローブは、例えば放射性標識、蛍光標識、酵素、化学発光タグ、比色定量タグ、あるいは当該技術分野で知られる他の標識またはタグを用いて標識されるように特異的に設計されている。いくつかの例では、蛍光標識はフルオロフォアを含む。いくつかの例では、フルオロフォアは、芳香族化合物または複素芳香族化合物である。いくつかの例では、フルオロフォアは、ピレン、アントラセン、ナフタレン、アクリジン、スチルベン、ベンズオキサゾール、インドール、ベンズインドール、オキサゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、ケイナイン（ｃａｎｉｎｅ）、カルボシアニン、サリチレート、アントラニレート、キサンテン、色素、クマリンである。例示的なキサンテン色素として、例えばフルオレセイン色素やローダミン色素が挙げられる。フルオレセイン色素およびローダミン色素として、６－カルボキシフルオレセイン（ＦＡＭ）、２’７’－ジメトキシ－４’５’－ジクロロ－６－カルボキシフルオレセイン（ＪＯＥ）、テトラクロロフルオレセイン（ＴＥＴ）、６－カルボキシローダミン（Ｒ６Ｇ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ；Ｎ’－テトラメチル－６－カルボキシローダミン（ＴＡＭＲＡ）、６－カルボキシ－Ｘ－ローダミン（ＲＯＸ）が挙げられるがこれらに限定されない。適切な蛍光プローブとして、α位置またはβ位置にアミノ基があるナフチルアミン色素も挙げられる。例えばナフチルアミノ化合物として、１－ジメチルアミノナフチル－５－スルホネート、１－アニリノ－８－ナフタレンスルホネート、および２－ｐ－トルイジニル－６－ナフタレンスルホネート、５－（２’－アミノエチル）アミノナフタレン－１－スルホン酸（ＥＤＡＮＳ）が挙げられる。例示的なクマリンとして、例えば３－フェニル－７－イソシアネートクマリン（ｉｓｏｃｙａｎａｔｏｃｏｕｍａｒｉｎ）；９－イソチオシアネートアクリジンやアクリジンオレンジなどのアクリジン；Ｎ－（ｐ－（２－ベンズオキサゾリル）フェニル）マレイミド；シアニン、例えばインドジカルボシアニン３（Ｃｙ３）、インドジカルボシアニン５（Ｃｙ５）、インドジカルボシアニン５．５（Ｃｙ５．５）、３－（－カルボキシ－ペンチル）－３’－エチル－５，５’－ジメチルオキサカルボシアニン（ＣｙＡ）；１Ｈ、５Ｈ、１１Ｈ、１５Ｈ－Ｘａｎｔｈｅｎｏ［２，３，４－ｉｊ：５，６，７－ｉ’ｊ’］ジキノリジン－１８－イウム、９－［２（または４）－［［［６－［２，５－ジオキソ－１－ピロリジニル）オキシ］－６－オキソヘキシル］アミノ］スルホニル］－４（または２）－スルホフェニル］－２，３，６，７，１２，１３，１６，１７－オクタヒドロ－分子内塩（ＴＲまたはＴｅｘａｓ　Ｒｅｄ）；またはＢＯＤＩＰＹＴＭ色素が挙げられる。場合により、プローブは色素標識としてＦＡＭを含む。

【００９４】

いくつかの例では、標的核酸を検出するための本明細書に記載されるプライマーおよび／またはプローブは、増幅反応に使用される。いくつかの例では、この増幅反応はｑＰＣＲである。典型的なｑＰＣＲはＴａｑＭａｎ（商標）アッセイを利用する方法である。本明細書に記載される１つ以上の多型を検出するのに有用なプライマー対の非限定的な例は、以下の表６に提供される。

【００９５】

【表２】

表 6. 例示的なプライマー配列

rsID	フォワードプライマー	リバースプライマー	Wt_プローブ_Hex	Mut_プローブ_FAM
rs6478109	TGCTTCTGGAAGTGAAAGT (SEQ ID NO: 364101)	TGAGGTTCAAAATGACAGAGG (SEQ ID NO: 364111)	TG+C +AG+A+T+TG GGA (SEQ ID NO: 364121)	TG+C +AGG+TTG GGA (SEQ ID NO: 364131)
rs1892231	GTCATCATCGCTTTCATGTG (SEQ ID NO: 364102)	TTT TCA ATG CAC AGA TTT AAG GA (SEQ ID NO: 364112)	AT +T+TG+G+A+A AGGG+AA (SEQ ID NO: 364122)	ATT TGG+C+A+A GGG AA (SEQ ID NO: 364132)
rs7935393	CTGGATGCTCACAGGTTTG (SEQ ID NO: 364103)	CCT AAG GAG ACT TTT AGT TCT AAG (SEQ ID NO: 364113)	AG+A A+T+A+CA+C A+AG GA (SEQ ID NO: 364123)	T+AG +AA+T+C+C+A CAA (SEQ ID NO: 364133)
rs7278257	AGTCCCTGTTCTGAATCCTCT (SEQ ID NO: 364104)	ATGGGGAACGTTGTGGCAG (SEQ ID NO: 364114)	TC+C +TA+G+C+G+A TA (SEQ ID NO: 364124)	T+C+C TA+G+G+GA TA (SEQ ID NO: 364134)
rs2070557	CTT TTT GTC TCC TAC CTC AGA GG (SEQ ID NO: 364105)	CGG CAG CCA GAC AGG TAA (SEQ ID NO: 364115)	CGG GC+A+C+AG C+TC (SEQ ID NO: 364125)	TCG GGC+TC+A GC+TC (SEQ ID NO: 364135)
rs9806914	ATAAGAACCTCTGCTGCACA (SEQ ID NO: 364106)	ACAGAGGCAGTATAGCACAG (SEQ ID NO: 364116)	A+GT +GAT T+G+A +CT+C AA (SEQ ID NO: 364126)	AGT GAT T+G+G +CTC AA (SEQ ID NO: 364136)
rs16901748	TTGGGAATCAGATAGGTGCA (SEQ ID NO: 364107)	ATC AAG TCA CAA CTG CCA GA (SEQ ID NO: 364117)	C+CA TTA A+A+G +T+CA +GA (SEQ ID NO: 364127)	A+C+C ATT AA+A +T+T+C AGA (SEQ ID NO: 364137)
rs56124762	AAA CAG GAA CAG GCT GGT TC (SEQ ID NO: 364108)	GCTCTGCCTTCACATTTCTG (SEQ ID NO: 364118)	TAG +T+T+A+A+G+C CCAT (SEQ ID NO: 364128)	TAG T+T+A+G+GC CCA (SEQ ID NO: 364138)
rs2070558	CCAAGCCAGTCCCAGTAG (SEQ ID NO: 364109)	AAT GAC CAG ATC CAA ATG AGG (SEQ ID NO: 364119)	AGG GAC +C+G+C TGA (SEQ ID NO: 364129)	AGG GAC +C+A+C +TGA (SEQ ID NO: 364139)
rs2070561	TTG GCA AGG TTT CAG GTT TG (SEQ ID NO: 364110)	GTC CCC TGG TCT CCC TGT C (SEQ ID NO: 364120)	CGG T+G+C+T+TC GTC C (SEQ ID NO: 364130)	CGG TGC+C+TC GTC C (SEQ ID NO: 364140)

「Ｗｔ＿Ｐｒｏｂｅ＿Ｈｅｘ」および「Ｍｕｔ＿Ｐｒｏｂｅ＿ＦＡＭ」は、それぞれ「ＨＥＸレポーター染料でタグ付けした野生型プローブ」および「ＦＡＭレポーター染料でタグ付けしたＭｕｔ＿プローブ」を意味する。「＋」はＬＮＡ塩基（ロックドヌクレオチド

）を表し、このＬＮＡ塩基は２’－Ｏ、４’－Ｃにて修飾され、架橋を形成する。この架橋により、プローブ間に必要に応じＴｍを調整するための空間（ｒｏｏｍ）を与える制限された塩基対が得られる。このため、＋Ａ、＋Ｔ、＋Ｃ、または＋Ｇは、Ａ、Ｔ、Ｇ、またはＣの塩基は修飾されたバックボーン上に付加されることを示す。

【００９６】

いくつかの例では、ｑＰＣＲは挿入色素（ｉｎｔｅｒｃａｌａｔｉｎｇ　ｄｙｅ）の使用を含む。挿入色素の例として、ＳＹＢＲグリーンＩ、ＳＹＢＲグリーンＩＩ、ＳＹＢＲゴールド、臭化エチジウム、メチレンブルー、ピロニンＹ、ＤＡＰＩ、アクリジンオレンジ、Ｂｌｕｅ　Ｖｉｅｗ、またはフィコエリトリンが挙げられる。いくつかの例では、挿入色素はＳＹＢＲである。

【００９７】

いくつかの例では、増幅アッセイにおいて標的核酸を検出する増幅サイクルの回数は、約５～約３０回である。いくつかの例では、標的核酸を検出する増幅サイクルの回数は少なくとも約５回である。いくつかの例では、標的核酸を検出する増幅サイクルの回数は多くとも約３０回である。いくつかの例では、標的核酸を検出する増幅サイクルの回数は、約５～約１０回、約５～約１５回、約５～約２０回、約５～約２５回、約５～約３０回、約１０～約１５回、約１０～約２０回、約１０～約２５回、約１０～約３０回、約１５～約２０回、約１５～約２５回、約１５～約３０回、約２０～約２５回、約２０～約３０回、または約２５～約３０回である。

【００９８】

一態様では、特定の遺伝子型から核酸配列の存在、不在、および／または量を判定するための本明細書で提供される方法は、ｑＰＣＲなどの増幅反応を含む。例示的な方法では、遺伝子材料は、対象の試料、例えば血液または血清試料から得られる。核酸が抽出される特定の実施形態では、核酸は、後の解析に干渉しない任意の技術を使用して抽出される。ある実施形態では、この技術は、エタノール、メタノール、またはイソプロピルアルコールを用いるアルコール沈降反応を使用する。ある実施形態では、この技術はフェノール、クロロホルム、またはそれらの任意の組み合わせを使用する。ある実施形態では、この技術は塩化セシウムを使用する。ある実施形態では、この技術は、ＤＮＡを凝析するためによく用いられるナトリウム、カリウム、酢酸アンモニウム、または他の任意の塩を使用する。ある実施形態では、この技術は、一般的に市販されているものなどのカラムまたはレジンベースの核酸精製スキームを利用する。その１つの非限定的な例は、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈから入手可能なＧｅｎＥｌｕｔｅ　Ｂａｃｔｅｒｉａｌ　Ｇｅｎｏｍｉｃ　ＤＮＡ　Ｋｉｔである。ある実施形態では、抽出後に核酸は、水、トリス緩衝液、またはトリスＥＤＴＡ緩衝液に保管されてから、解析される。例示的な実施形態では、この核酸材料は水中で抽出される。場合により、抽出は核酸精製を含まない。

【００９９】

例示的なｑＰＣＲアッセイでは、核酸試料は、試料に存在するか存在しない標的核酸、およびＤＮＡポリメラーゼに特異的なプライマーおよびプローブと組み合わされる。増幅反応は、核酸増幅のために試料を暖めて冷却し、この試料を特定波長で照射することでプローブ上のフルオロフォアを励起させ、放射された蛍光を検出するサーマルサイクラーを用いて実行される。ＴａｑＭａｎ（商標）方法では、プローブは、標的核酸にハイブリダイズされたときにＤＮＡポリメラーゼにより加水分解されるフルオロフォアおよびクエンチャーを含む、加水分解可能なプローブであってもよい。場合により、標的核酸の存在は、閾値に到達する増幅サイクルの回数が３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、または２０回未満であるときに判定される。

【０１００】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号１の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号１の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列

番号１内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１１８９７７３２にて多型を検出するのに十分である。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号２の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号２の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号２内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ６７４０７３９にて多型を検出するのに十分である。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号３の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ｃ」アレルを含む、配列番号３の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号３内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ｃ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１７７９６２８５にて多型を検出するのに十分である。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号４内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号４の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号４内の核位置５０１にて「Ｃ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号４の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号４内の核位置５０１にて「Ｃ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ７９３５３９３にて多型を検出するのに十分である。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号５内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号５の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号５内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号５の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号５内の核位置５０１にて「Ｇ」「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１２９３４４７６にて多型を検出するのに十分である。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号６内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号６の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号６内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｃ」アレルを含む、配列番号６の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号６内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｃ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１２４５７２５５にて多型を検出するのに十分である。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号７内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号７の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号７内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｔ」アレルを含む、配列番号７の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号７内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｔ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ２０７０５５７にて多型を検出するのに十分である。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号８内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号８の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号８内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号８の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号８内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接す

る核酸分子の検出は、ｒｓ４２４６９０５にて多型を検出するのに十分である。
【０１０８】
いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号９内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号９の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号９内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号９の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号９内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１０９７４９００にて多型を検出するのに十分である。
【０１０９】
いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１０内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号１０の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１０内の核位置５０１にて「Ｃ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号１０の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号１０内の核位置５０１にて「Ｃ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１２４３４９７６にて多型を検出するのに十分である。
【０１１０】
いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１１内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号１１の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１１内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｃ」アレルを含む、配列番号１１の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号１１内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｃ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１６９０１７４８にて多型を検出するのに十分である。
【０１１１】
いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１２内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号１２の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１２内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号１２の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号１２内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ２８１５８４４にて多型を検出するのに十分である。
【０１１２】
いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１３内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号１３の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１３内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号１３の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号１３内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ８８９７０２にて多型を検出するのに十分である。
【０１１３】
いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１４内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号１４の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１４内の核位置５０１にて「Ｃ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号１４の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号１４内の核位置５０１にて「Ｃ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ２４０９７５０にて多型を検出するのに十分である。
【０１１４】
いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１５内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号１５の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実

施形態では、標的核酸は、配列番号１５内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号１５の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号１５内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１５４１０２０にて多型を検出するのに十分である。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１６内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号１６の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１６内の核位置５０１にて「ｔ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号１６の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号１６内の核位置５０１にて「Ｔ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ４９４２２４８にて多型を検出するのに十分である。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１７内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号１７の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１７内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号１７の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号１７内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１２９３４４７６にて多型を検出するのに十分である。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１８内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号１８の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１８内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｃ」アレルを含む、配列番号１８の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号１８内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｃ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１２４５７２５５にて多型を検出するのに十分である。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１９内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号１９の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号１９内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号１９の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号１９内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ２２９７４３７にて多型を検出するのに十分である。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２０内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号２０の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２０内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号２０の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号２０内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ４１３０９３６７にて多型を検出するのに十分である。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２１内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号２１の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２１内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号２１の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態で

は、配列番号２１内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１０７３３５０９にて多型を検出するのに十分である。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２２内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号２２の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２２内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号２２の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号２２内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１０７５０３７６にて多型を検出するのに十分である。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２３内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号２３の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２３内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号２３の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号２３内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１０９３２４５６にて多型を検出するのに十分である。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２４内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号２４の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２４内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号２４の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号２４内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１３２６８６０にて多型を検出するのに十分である。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２５内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号２５の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号２５内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１５２８６６３にて多型を検出するのに十分である。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２６内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号２６の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２６内の核位置５０１にて「Ｃ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号２６の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号２６内の核位置５０１にて「Ｃ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１８９２２３１にて多型を検出するのに十分である。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２７内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号２７の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２７内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号２７の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号２７内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ９５１２７９にて多型を検出するのに十分である。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２８内の核位置５０１にて非リファレン

スアレルを含む、配列番号２８の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２８内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号２８の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号２８内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ９８０６９１４にて多型を検出するのに十分である。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２９内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号２９の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号２９内の核位置５０１にて「Ｃ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号２９の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号２９内の核位置５０１にて「Ｃ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ７９３５３９３にて多型を検出するのに十分である。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３０内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号３０の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３０内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ｃ」アレルを含む、配列番号３０の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号３０内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ｃ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１６９０４９２にて多型を検出するのに十分である。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３１内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号３１の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３１内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号３１の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号３１内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ４２０７２６にて多型を検出するのに十分である。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３２内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号３２の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３２内の核位置５０１にて「Ｔ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号３２の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号３２内の核位置５０１にて「Ｔ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ７７５９３８５にて多型を検出するのに十分である。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３３内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号３３の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３３内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号３３の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号３３内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１０９７４９００にて多型を検出するのに十分である。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３４内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号３４の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３４内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号３４の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態で

は、配列番号３４内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１３２６８６０にて多型を検出するのに十分である。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３５内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号３５の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３５内の核位置５０１にて「Ｃ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号３５の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号３５内の核位置５０１にて「Ｃ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ２５４８１４７にて多型を検出するのに十分である。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３６内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号３６の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３６内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号３６の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号３６内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ２８１５８４４にて多型を検出するのに十分である。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３７内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号３７の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３７内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む、配列番号３７の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号３７内の核位置５０１にて「Ｇ」または「Ａ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ８８９７０２にて多型を検出するのに十分である。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３８内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号３８の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３８内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号３８の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号３８内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ９８０６９１４にて多型を検出するのに十分である。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３９内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号３９の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号３９内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号３９の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号３９内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ６４７８１０９にて多型を検出するのに十分である。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号４０内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号４０の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号４０内の核位置５０１にて「Ｃ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号４０の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号４０内の核位置５０１にて「Ｃ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ７２７８２５７にて多型を検出するのに十分である。

【０１４０】
いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号４１内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号４１の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号４１内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号４１の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号４１内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ１１２２１３３２にて多型を検出するのに十分である。

【０１４１】
いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号５７内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号５７の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号５７内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号５７の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号５７内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ５６１２４７６２にて多型を検出するのに十分である。

【０１４２】
いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号５８内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号５８の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号５８内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む、配列番号５８の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号５８内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｇ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ２０７０５５８にて多型を検出するのに十分である。

【０１４３】
いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号５９内の核位置５０１にて非リファレンスアレルを含む、配列番号５９の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号５９内の核位置５０１にて「Ａ」または「Ｃ」アレルを含む、配列番号５９の少なくとも１０個の隣接核酸分子である。いくつかの実施形態では、配列番号５９内の核位置５０１にて「Ｔ」または「Ｃ」アレルを含む少なくとも１０個の隣接する核酸分子の検出は、ｒｓ２０７０５６１にて多型を検出するのに十分である。

【０１４４】
いくつかの実施形態では、１つの標的核酸（例えば多型）は、本明細書に開示される方法により検出される。いくつかの実施形態では、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の標的核酸が検出される。いくつかの実施形態では、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の標的核酸は、シングル・マルチプレックス・アッセイにおいて検出される。いくつかの実施形態では、４個の標的核酸が対象の試料中で検出されると、４個の固有の３－多型の組合せが測定される。非限定的な例では、対象から得られる試料（例えば血液または血漿）は、４つのプライマー対により接触され、各プライマーは、それぞれｒｓ６４８７１０９、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８を増幅するのに適している。陽性、陰性、または不定のＴＮＦＳＦ１５プロファイルは、どの３－多型の組合せが試料中で検出されるか、および／または遺伝子型が多型に対してヘテロ接合であるかホモ接合であるかに、少なくとも部分的に左右される場合がある。この例では、４個の多型の分析は、計４個の固有の３－多型が患者試料中で検出される場合があることを意味しており、これらは、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ１６９０１７４８；およびｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ１６９０１７４８である。検出された各多型は、ヘテロ接合またはホモ接合の可能性がある。

【０１４５】
本明細書で提供される方法およびシステムを実施するために、遺伝子材料は、対象から得られる試料、例えば血液または血清試料から抽出することができる。核酸が抽出される特定の実施形態では、核酸は、後の解析に干渉しない任意の技術を使用して抽出される。ある実施形態では、この技術は、エタノール、メタノール、またはイソプロピルアルコールを用いるアルコール沈降反応を使用する。ある実施形態では、この技術は、フェノール、クロロホルム、またはそれらの任意の組合せを使用する。ある実施形態では、この技術は塩化セシウムを使用する。ある実施形態では、この技術は、ＤＮＡを凝析するためによく用いられるナトリウム、カリウム、酢酸アンモニウム、または他の任意の塩を使用する。ある実施形態では、この技術は、一般的に市販されているものなどのカラムまたはレジンベースの核酸精製スキームを利用する。その１つの非限定的な例は、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈから入手可能なＧｅｎＥｌｕｔｅ　Ｂａｃｔｅｒｉａｌ　Ｇｅｎｏｍｉｃ　ＤＮＡ　Ｋｉｔである。ある実施形態では、抽出後に核酸は、水、トリス緩衝液、またはトリスＥＤＴＡ緩衝液に保管されてから、解析される。例示的な実施形態では、この核酸材料は水中で抽出される。場合により、抽出は核酸精製を含まない。ある実施形態では、ＲＮＡは、例えば酸フェノール／グアニジンイソチオシアネート抽出（ＲＮＡｚｏｌ　Ｂ；Ｂｉｏｇｅｎｅｓｉｓ）、ＲＮｅａｓｙ　ＲＮＡ調製キット（Ｑｉａｇｅｎ）、またはＰＡＸｇｅｎｅ（ＰｒｅＡｎａｌｙｔｉｘ、Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）を使用することを含むＲＮＡ抽出技法を使用して、細胞から抽出することができる。

【０１４６】
いくつかの実施形態では、対象から得られる試料中の標的タンパク質（例えばバイオマーカー）の存在、欠如、またはレベルを検出する方法は、タンパク質活性または発現を検出する工程を含む。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、ＴＬ１Ａ、またはデスドメイン受容体３（ＤｃＲ３）などのＴＬ１Ａの結合パートナーである。標的タンパク質は、抗体をベースとするアッセイの使用により検出することができ、この場合、標的タンパク質に特異的な抗体が利用される。いくつかの実施形態では、抗体をベースとする検出方法は、標的タンパク質の任意の領域に結合する抗体を利用する。例示的な解析法は、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）を実行する工程を含む。ＥＬＩＳＡアッセイは、サンドイッチＥＬＩＳＡまたは直接ＥＬＩＳＡであってもよい。他の例示的な解析法は、単一分子アレイ、例えばＳｉｍｏａを含む。他の例示的な検出方法は、免疫組織化学的検査および側方流動アッセイを含む。標的タンパク質を検出するさらに例示的な方法として、ゲル電気泳動法、キャピラリー電気泳動法、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）、超拡散クロマトグラフィー（ｈｙｐｅｒｄｉｆｆｕｓｉｏｎ　ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ）、およびその他同種のもの、あるいは流体またはゲル内沈降反応などの様々な免疫学的方法、免疫拡散（単一または二重）、免疫電気泳動法、放射免疫定量法（ＲＩＡ）、免疫蛍光検査アッセイ、ならびにウェスタンブロッティングが挙げられるが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、抗体または抗体フラグメントは、発現されたタンパク質を検出するためにウエスタンブロットまたは免疫蛍光法などの方法において使用される。抗体またはタンパク質は、ウエスタンブロットおよび免疫蛍光法のために固形支持体に固定することができる。適切な固相支持体または運搬体は、抗原または抗体に結合可能な任意の支持体を含む。例示的な支持体または運搬体として、ガラス、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、デキストラン、ナイロン、アミラーゼ、天然および修飾セルロース、ポリアクリルアミド、斑糲岩、および磁鉄鉱が挙げられる。

【０１４７】
場合により、標的タンパク質は、標的タンパク質と標的タンパク質の結合パートナーとの結合を検出することにより検出することができる。ＴＬ１Ａの結合パートナーの非限定的な例は、ＤｃＲ３、および腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーのメンバー２５（ＴＮＲ２５）を含む。タンパク質間結合を解析する例示的な方法は、ｉｎ　ｖｉｖｏ、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ、またはｅｘ　ｖｉｖｏでアッセイを実行する工程を含む。いくつかの例では

、解析方法は、共免疫沈降法（ｃｏ－ＩＰ）、プルダウン、架橋タンパク質相互作用解析、標識トランスファータンパク質相互作用解析、またはファーウエスタンブロット解析、ＦＲＥＴベースのアッセイ、例えばＦＲＥＴ－ＦＬＩＭ、酵母ツーハイブリッドアッセイ（ＢｉＦＣ）、またはスプリットルシフェラーゼアッセイなどのアッセイを含む。

【０１４８】

本明細書には、対象から得られる試料中で１つ以上の血清学マーカーの存在またはレベルを検出する方法が開示される。いくつかの実施形態では、１つ以上の血清学マーカー、抗サッカロミケス・セレビシエ抗体（ＡＳＣＡ）、抗好中球細胞質抗体（ＡＮＣＡ）、大腸菌外膜ポリンタンパク質Ｃに対する抗体（抗ＯｍｐＣ）、抗キチン抗体、ｐＡＮＣＡ抗体、抗Ｉ２抗体、および抗Ｃｂｉｒ１フラジェリン抗体を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、免疫グロブリンＡ（ＩｇＡ）、免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）、免疫グロブリンＥ（ＩｇＥ）、または免疫グロブリンＭ（ＩｇＭ）、免疫グロブリンＤ（ＩｇＤ）、あるいはそれらの組合せを含む。本明細書に開示される標的タンパク質またはバイオマーカーを検出するための任意の適切な方法は、血清学マーカーの存在、欠如、またはレベルを検出するために使用されてもよい。いくつかの実施形態では、１つ以上の血清学マーカーの存在またはレベルは、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）、単一分子アレイ（Ｓｉｍｏａ）、免疫組織化学的検査、内部転写スペーサー（ＩＴＳ）シーケンシング、またはそれらの任意の組合せを使用して検出される。いくつかの実施形態では、ＥＬＩＳＡは、固定された白血球ＥＬＩＳＡである。いくつかの実施形態では、ＥＬＩＳＡは、固定された好中球ＥＬＩＳＡである。固定された白血球または好中球ＥＬＩＳＡは、Ｓａｘｏｎ ｅｔ ａｌ．、Ａ ｄｉｓｔｉｎｃｔ ｓｕｂｓｅｔ ｏｆ ａｎｔｉｎｅｕｔｒｏｐｈｉｌ ｃｙｔｏｐｌａｓｍｉｃ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｉｓ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｗｉｔｈ ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｂｏｗｅｌ ｄｉｓｅａｓｅ、Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏ．８６：２；２０２－２１０（Ａｕｇｕｓｔ １９９０）に記載されるものなど特定の血清学マーカーの検出に有用な場合がある。いくつかの実施形態では、ＥＬＩＳＡユニット（ＥＵ）は、標準値または基準値の割合を反映する血清学マーカーの存在またはレベルの陽性度（例えば血液陽性度）を測定するために使用される。いくつかの実施形態では、標準値（ｓｔａｎｄａｒｄ）は、目的の血清学マーカーに対して血清反応陽性と報告される十分に特徴づけられた患者集団（例えば、患者が同じ疾患または疾病を抱えている、あるいはその疑いがあると診断される）から得てプールした血清を含む。いくつかの実施形態では、対照または基準値は、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、または１００ＥＵを含む。いくつかの例では、四分位合計スコアは、例えばＬａｎｄｅｒｓ Ｃ Ｊ、Ｃｏｈａｖｙ Ｏ、Ｍｉｓｒａ Ｒ．ｅｔ ａｌ．、Ｓｅｌｅｃｔｅｄ ｌｏｓｓ ｏｆ ｔｏｌｅｒａｎｃｅ ｅｖｉｄｅｎｃｅｄ ｂｙ Ｃｒｏｈｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｉｍｍｕｎｅ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ ｔｏ ａｕｔｏ－ ａｎｄ ｍｉｃｒｏｂｉａｌ ａｎｔｉｇｅｎｓ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ（２００２）１２３：６８９－６９９に報告される方法を使用して算出される。

【０１４９】

処置方法

本明細書には、対象の疾患または疾病、あるいは疾患または疾病の症状を処置する方法が開示され、該方法は、１つ以上の治療薬を治療上有効量で対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の治療薬は、対象に単独で投与される（例えば単独治療）。いくつかの実施形態では、１つ以上の治療薬は、追加の薬剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、治療薬は、疾患または疾病に対する第一選択治療である。いくつかの実施形態では、治療薬は、疾患または疾病に対する第二、第三、または第四選択線治療である。

【０１５０】

治療薬

本明細書に提供される態様は、ＴＮＦスーパーファミリーのメンバー１５（ＴＬ１Ａ）活

性または発現の阻害剤を治療上有効量で対象に投与することにより炎症性、線維狭窄性、または線維性疾患もしくは疾病を処置する方法であり、この場合、対象から得られる試料中に遺伝子型が検出されることを前提とする。場合により、ＴＬ１Ａタンパク質は、配列番号５０～５２のいずれか１つに提供されるアミノ酸配列を含む。場合により、ＴＬ１Ａタンパク質は、配列番号５０～５２のいずれか１つに対して少なくともあるいは約７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤は、ＴＬ１Ａ－ＤＲ３結合を阻害するのに有効である。いくつかの実施形態では、ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤は、ＴＬ１Ａのアロステリックモジュレーターを含む。ＴＬ１Ａのアロステリックモジュレーターは、ＤＲ３上のＴＬ１Ａ、あるいはＴＬ１ＡまたはＤＲ３上のＴＲ６／ＤｃＲ３に間接的に影響を及ぼす場合がある。ＴＬ１Ａ活性または発現の阻害剤は、直接阻害剤または間接阻害剤であってもよい。ＴＬ１Ａ発現の阻害剤の非限定的な例として、ＲＮＡ－タンパク質ＴＬ１Ａ翻訳阻害剤、ＴＮＦＳＦ１５　ｍＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ、またはｓｉＲＮＡなど）を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、エピゲノム編集（ＴＮＦＳＦ１５のＤＮＡ結合ドメインの標的化、あるいはヒストン尾部および／またはＤＮＡ分子の翻訳後修飾など）が挙げられる。ＴＬ１Ａ活性の阻害剤の非限定的な例として、ＴＬ１Ａ受容体に対するアンタゴニスト（ＤＲ３およびＴＲ６／ＤｃＲ３）、ＴＬ１Ａ抗原に対するアンタゴニスト、およびＴＬ１Ａ媒介性疾患に関与する遺伝子発現産物に対するアンタゴニストが挙げられる。本明細書に記載されるようなアンタゴニストとして、抗ＴＬ１Ａ抗体、抗ＴＬ１Ａ結合抗体フラグメント、または小分子が挙げられるが、これらに限定されない。小分子は、ＴＬ１ＡまたはＤＲ３に結合する小分子であってもよい。抗ＴＬ１Ａ抗体は、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体であってもよい。抗ＴＬ１Ａ抗体は、ヒト化抗体またはキメラ抗体であってもよい。抗ＴＬ１Ａ抗体は融合タンパク質であってもよい。抗ＴＬ１Ａ抗体はブロッキング抗ＴＬ１Ａ抗体であってもよい。ブロッキング抗体は、２つのタンパク質、例えばリガンドおよびその受容体の結合を遮断する。それゆえＴＬ１Ａブロッキング抗体は、ＴＬ１ＡのＤＲ３および／またはＴＲ６／ＤｃＲ３受容体への結合を妨げる抗体を含む。非限定的な例では、ＴＬ１Ａブロッキング抗体はＤＲ３に結合する。別の例では、ＴＬ１Ａブロッキング抗体はＤｃＲ３に結合する。場合により、ＴＬ１Ａ抗体は、ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗ＴＬ１Ａ抗体である。場合により、ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号５０～５２のいずれか１つに提供されるＴＬ１Ａタンパク質のエピトープに特異的に結合する。場合により、ＴＬ１Ａタンパク質は、配列番号５０～５２のいずれか１つに対して少なくともあるいは約７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む。抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２Ａまたは表２Ｂの抗体配列の１つ以上を含んでもよい。抗ＤＲ３抗体は、配列番号２５８～２７０のいずれか１つに対して少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列と、配列番号２７１～２７５のいずれか１つに対して少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列とを含んでもよい。抗ＤＲ３抗体は、配列番号２５８～２７０のいずれか１つのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３ドメインと、配列番号２７１～２７５のいずれか１つのＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３とを含むアミノ酸配列を含んでもよい。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、３つの相補性決定領域としてＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖と、３つの相補性決定領域としてＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖とを含んでいる。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１０９を含むＨＣＤＲ１、配列番号１１０を含むＨＣＤＲ２、配列番号１１１を含むＨＣＤＲ３、配列番号１１２を含むＬＣＤＲ１、配列番号１１３を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１１４を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１１５を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１１６を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１１７を含むＨＣＤＲ１、配列番号１１８を含むＨＣＤＲ２、配列番号１１９を含むＨＣＤＲ３、配列番号１２０を含むＬＣＤＲ１、配列番号１２１を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１２２を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１２３を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１２４を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１２５を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２６を含むＨＣＤＲ２、配列番号１２７を含むＨＣＤＲ３、配列番号１２８を含むＬＣＤＲ１、配列番号１２９を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１３０を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１３１を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１３２を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１３３を含むＨＣＤＲ１、配列番号１３４を含むＨＣＤＲ２、配列番号１３５を含むＨＣＤＲ３、配列番号１３９を含むＬＣＤＲ１、配列番号１４０を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１４１を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１３６を含むＨＣＤＲ１、配列番号１３７を含むＨＣＤＲ２、配列番号１３８を含むＨＣＤＲ３、配列番号１３９を含むＬＣＤＲ１、配列番号１４０を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１４１を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１４２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１４３を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１４４を含む重鎖を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１４５を含む軽鎖を含んでいる。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１４６を含むＨＣＤＲ１、配列番号１４７を含むＨＣＤＲ２、配列番号１４８を含むＨＣＤＲ３、配列番号１４９を含むＬＣＤＲ１、配列番号１５０を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１５１を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１５２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１５３を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１５４を含むＨＣＤＲ１、配列番号１５５を含むＨＣＤＲ２、配列番号１５６を含むＨＣＤＲ３、配列番号１５７を含むＬＣＤＲ１、配列番号１５８を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１５９を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１６０を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１６１を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１６２を含むＨＣＤＲ１、配列番号１６４を含むＨＣＤＲ２、配列番号１６５を含むＨＣＤＲ３、配列番号１６７を含むＬＣＤＲ１、配列番号１６９を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１７０を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７１を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７１を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７６を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７１を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７７を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７１を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７８を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１６２を含むＨＣＤＲ１、配列番号１６４を含むＨＣＤＲ２、配列番号１６５を含むＨＣＤＲ３、配列番号１６８を含むＬＣＤＲ１、配列番号１６９を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１７０を含むＬＣＤＲ３を

含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７１を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７９を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７１を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１８０を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７１を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１８１を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７１を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１８２を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１６２を含むＨＣＤＲ１、配列番号１６４を含むＨＣＤＲ２、配列番号１６５を含むＨＣＤＲ３、配列番号１６７を含むＬＣＤＲ１、配列番号１６９を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１７０を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７６を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７７を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７８を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１６２を含むＨＣＤＲ１、配列番号１６４を含むＨＣＤＲ２、配列番号１６５を含むＨＣＤＲ３、配列番号１６８を含むＬＣＤＲ１、配列番号１６９を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１７０を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７９を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１８０を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１８１を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１８２を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１６３を含むＨＣＤＲ１、配列番号１６４を含むＨＣＤＲ２、配列番号１６６を含むＨＣＤＲ３、配列番号１６７を含むＬＣＤＲ１、配列番号１６９を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１７０を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７３を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７３を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７６を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７３を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７７を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７３を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７８を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７３を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７９を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７３を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１８０を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７３を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１８１を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７３を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１８２を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを

含んでいる。
【０１６２】
いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１６３を含むＨＣＤＲ１、配列番号１６４を含むＨＣＤＲ２、配列番号１６６を含むＨＣＤＲ３、配列番号１６８を含むＬＣＤＲ１、配列番号１６９を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１７０を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７９を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１８０を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１８１を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１８２を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７６を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７７を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１７４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１７８を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。
【０１６３】
いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１８３を含むＨＣＤＲ１、配列番号１８４を含むＨＣＤＲ２、配列番号１８５を含むＨＣＤＲ３、配列番号１８６を含むＬＣＤＲ１、配列番号１８７を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１８８を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１８９を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９４を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１８９を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１８９を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９６を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１８９を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９７を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９０を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９４を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９０を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９０を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９６を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９０を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９７を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９１を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９４を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９１を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９１を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９６を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９１を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９７を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９４を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９６を含む軽鎖（

ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９７を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９３を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９４を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９３を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９３を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９６を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９３を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号１９７を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号１９８を含むＨＣＤＲ１、配列番号１９９を含むＨＣＤＲ２、配列番号２００を含むＨＣＤＲ３、配列番号２０１を含むＬＣＤＲ１、配列番号２０２を含むＬＣＤＲ２、および配列番号２０３を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２０４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２０５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２０６を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２０７を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２０８を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２０９を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２１０を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２１１を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２１２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２１３を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２１４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２１５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２１６を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２１７を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２１８を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２１９を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２２０を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２２１を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２２２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２２３を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２２４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２２５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２２６を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２２７を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２２８を含むＨＣＤＲ１、配列番号２２９を含むＨＣＤＲ２、配列番号２３０を含むＨＣＤＲ３、配列番号２３１を含むＬＣＤＲ１、配列番号２３２を含むＬＣＤＲ２、および配列番号２３３を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２３４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２３５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２３６を含むＨＣＤＲ１、配列番号２３７を含むＨＣＤＲ２、配列番号２３８を含むＨＣＤＲ３、配列番号２３９を含むＬＣＤＲ１、配列番号２４０を含むＬＣＤＲ２、および配列番号２４１を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２４２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２４３を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２４６を含むＨＣＤＲ１、配列番

号２４７を含むＨＣＤＲ２、配列番号２４８を含むＨＣＤＲ３、配列番号２４９を含むＬＣＤＲ１、配列番号２５０を含むＬＣＤＲ２、および配列番号２５１を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２４４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２４５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２５２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２５３を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２５４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２５５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２５６を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２５７を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２７６を含むＨＣＤＲ１、配列番号２７７を含むＨＣＤＲ２、配列番号２７８を含むＨＣＤＲ３、配列番号２７９を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８０を含むＬＣＤＲ２、および配列番号２８１を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２８２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２８３を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２８４を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８５を含むＨＣＤＲ２、配列番号２８６を含むＨＣＤＲ３、配列番号２８７を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８８を含むＬＣＤＲ２、および配列番号２９９を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、配列番号２９０を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号２９１を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１００である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１０１である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１０２である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１０３である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１０４である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１０５である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１０６である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１０７である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１０８である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１０９である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１１０である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１１１である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１１２である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１１３である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１１４である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１１５である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１１６である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１１７である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１１８である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１１９である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１２０である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１２１である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１２２である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１２３である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１２４である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１２５である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１２６である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１２７である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１２８である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１２９である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１３０である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１３１である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１３２である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１３３である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１３４である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１３５である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１３６である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１３７である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１

Ａ抗体はＡ１３８である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１３９である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１４０である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１４１である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１４２である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１４３である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１４４である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１４５である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１４６である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１４７である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１４８である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１４９である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１５０である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１５１である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１５２である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１５３である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１５４である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１５５である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１５６である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１５７である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１５８である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１５９である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１６０である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１６１である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１６２である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１６３である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１６４である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１６５である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１６６である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１６７である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１６８である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１６９である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１７０である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１７１である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１７２である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１７３である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１７４である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１７５である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１７６である。いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体はＡ１７７である。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１７８である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１７９である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１８０である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１８１である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１８２である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１８３である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１８４である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１８５である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１８６である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１８７である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１８８である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１８９である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１９０である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１９１である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１９２である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１９３である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１９４である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１９５である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１９６である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１９７である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１９８である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ１９９である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２００である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２０１である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２０２である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２０３である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２０４である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２０５である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２０６である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２０７である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２０８である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２０９である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２１０である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ

３はＡ２１１である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２１２である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２１３である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２１４である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２１５である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２１６である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２１７である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２１８である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２１９である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２２０である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２２１である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２２２である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２２３である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２２４である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２２５である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２２６である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２２７である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２２８である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２２９である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２３０である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２３１である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２３２である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２３３である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２３４である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２３５である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２３６である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２３７である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２３８である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２３９である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２４０である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２４１である。いくつかの実施形態では、抗ＤＲ３はＡ２４２である。

【０１７２】

場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、本明細書に記載される抗体と同じヒトＴＬ１Ａの残部のうち少なくとも１つ以上に結合する。例えば、抗ＴＬ１Ａ抗体は、Ａ１００～Ａ１７７から選択される抗体と同じヒトＴＬ１Ａの残部のうち少なくとも１つ以上に結合する。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、Ａ１００～Ａ１７７から選択される抗体と同じヒトＴＬ１Ａのエピトープに結合する。場合により、抗ＴＬ１Ａ抗体は、Ａ１００～Ａ１７７から選択される抗体と同じヒトＴＬ１Ａの領域に結合する。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、抗ＴＬ１Ａ抗体は、以下の実施形態１～５４７のいずれか１つを含む。

１．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体または抗原結合フラグメントは、

４つの重鎖フレームワーク領域（ＨＦＲ１、ＨＦＲ２、ＨＦＲ３、およびＨＦＲ４）および３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域であって、

（ａ）（ｉ）配列番号１００１００を含むＨＦＲ１、（ｉｉ）配列番号１００１０８を含むＨＦＲ１、ならびに（ｉｉｉ）配列番号１００１００および１００１０８からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＦＲ１から選択されるＨＦＲ１と、

（ｂ）（ｉ）配列番号１００１０１を含むＨＦＲ２、および（ｉｉ）配列番号１００１００と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＦＲ２から選択されるＨＦＲ２と、

（ｃ）（ｉ）配列番号１００１０２を含むＨＦＲ３、（ｉｉ）配列番号１００１０９を含むＨＦＲ３、ならびに（ｉｉｉ）配列番号１００１０２および１００１０９からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＦＲ３から選択されるＨＦＲ３と、

（ｄ）（ｉ）配列番号１００１０３を含むＨＦＲ４、および（ｉｉ）配列番号１００１０３と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＦＲ４から選択されるＨＦＲ４と、

（ｅ）（ｉ）配列番号１００９を含むＨＣＤＲ１、（ｉｉ）配列番号１００１５０を含む

ＨＣＤＲ１（ここで、Ｘ１はＤおよびＥから選択され、Ｘ２はＩ、Ｐ、および∨から選択され　Ｘ３はＧ、Ｑ、Ｓ、およびＶから選択され、Ｘ４はＦおよびＹから選択され、Ｘ５はＩおよびＭから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００２００～１００２９５から選択されるＨＣＤＲ１、ならびに（ｉｖ）配列番号１００９、１００１５０、および１００２００～１００２９５からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１から選択されるＨＣＤＲ１と、
（ｆ）（ｉ）配列番号１００１２を含むＨＣＤＲ２、および（ｉｉ）配列番号１００１２と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２から選択されるＨＣＤＲ２と、
（ｇ）（ｉ）配列番号１００１５を含むＨＣＤＲ３、（ｉｉ）配列番号１００１５２を含むＨＣＤＲ３（ここで、Ｘ１はＬおよびＭから選択され、Ｘ２はＥ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｑ、Ｔ、∨、Ｗ、およびＹから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００２９６～１００３１４から選択されるＨＣＤＲ３、ならびに（ｉｖ）配列番号１００１５、１００１５２、および１００２９６～１００３１４からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３から選択されるＨＣＤＲ３とを含む重鎖可変領域、ならびに
４つの軽鎖フレームワーク領域（ＬＦＲ１、ＬＦＲ２、ＬＦＲ３、およびＬＦＲ４）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域であって、
（ａ）（ｉ）配列番号１００１０４を含むＬＦＲ１、および（ｉｉ）配列番号１００１０４と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＦＲ１から選択されるＬＦＲ１と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１００１０５を含むＬＦＲ２、および（ｉｉ）配列番号１００１０５と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＦＲ２から選択されるＬＦＲ２と、
（ｃ）（ｉ）配列番号１００１０６を含むＬＦＲ３、（ｉｉ）配列番号１００１１０を含むＬＦＲ３、ならびに（ｉｉｉ）配列番号１００１０６および１００１１０からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＦＲ３から選択されるＬＦＲ３と、
（ｄ）（ｉ）配列番号１００１０７を含むＬＦＲ４、および（ｉｉ）配列番号１００１０７と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＦＲ４から選択されるＬＦＲ４と、
（ｅ）（ｉ）配列番号１００１８を含むＬＣＤＲ１、および（ｉｉ）配列番号１００１８と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１から選択されるＬＣＤＲ１と、
（ｆ）（ｉ）配列番号１００２１を含むＬＣＤＲ２、および（ｉｉ）配列番号１００２１と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２から選択されるＬＣＤＲ２と、
（ｇ）（ｉ）配列番号１００２４を含むＬＣＤＲ３、（ｉｉ）配列番号１００１５５を含むＬＣＤＲ３（ここで、Ｘ１はＱおよびＮから選択され、Ｘ２はＤ、Ｅ、Ｈ、Ｎ、Ｑ、およびＳから選択され、Ｘ３はＡおよびＧから選択され、Ｘ４はＤ、Ｆ、Ｋ、Ｎ、Ｒ、Ｓ、およびＴから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００３１５～１００４８２から選択されるＬＣＤＲ３、ならびに（ｉｖ）配列番号１００２４、１００１５５、および１００３１５～１００４８２からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３から選択されるＬＣＤＲ３とを含む軽鎖可変領域
を含む抗体または抗原結合フラグメント。
２．ＨＦＲ１が配列番号１００１００を含む、実施形態１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３．ＨＦＲ１が配列番号１００１０８を含む、実施形態１に記載の抗体または抗原結合フ

ラグメント。
４．ＨＦＲ１が、配列番号１００１００と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５．ＨＦＲ１が、配列番号１００１０８と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
６．ＨＦＲ２が配列番号１００１０１を含む、実施形態１から５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
７．ＨＦＲ２が、配列番号１００１０１と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１から５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
８．ＨＦＲ３が配列番号１００１０２を含む、実施形態１から７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
９．ＨＦＲ３が配列番号１００１０９を含む、実施形態１から７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１０．ＨＦＲ３が、配列番号１００１０２と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１から７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１１．ＨＦＲ３が、配列番号１００１０９と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１から７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１２．ＨＦＲ４が配列番号１００１０３を含む、実施形態１から１１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１３．ＨＦＲ４が、配列番号１００１０３と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１から１１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１４．ＨＣＤＲ１が配列番号１００９を含む、実施形態１から１３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１５．ＨＣＤＲ１が配列番号１００１５０を含む、実施形態１から１３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１６．X_1がＥである、実施形態１５に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１７．X_2がＰおよびＶから選択される、実施形態１５または１６に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１８．X_3が、Ｇ、Ｓ、およびＶから選択される、実施形態１５から１７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１９．X_4がＦである、実施形態１５から１８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２０．X_5がＩである、実施形態１５から１９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２１．ＨＣＤＲ１が、配列番号１００２００～１００２９５から選択されるアミノ酸配列を含む、実施形態１から１３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２２．ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含む、実施形態１から２１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２３．ＨＣＤＲ２が、配列番号１００１２と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１から２１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２４．ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５を含む、実施形態１から２３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２５．ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５２を含む、実施形態１から２３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２６．X_1がＭである、実施形態２５に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

２７．X_2が、Ｅ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｑ、Ｔ、Ｗ、およびＹから選択される、実施形態２５または２６に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２８．ＨＣＤＲ３が、配列番号１００２９６～１００３１４から選択される配列を含む、実施形態１から２３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２９．ＬＦＲ１が配列番号１００１０４を含む、実施形態１から２８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３０．ＬＦＲ１が、配列番号１００１０４と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１から２８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３１．ＬＦＲ２が配列番号１００１０５を含む、実施形態１から３０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３２．ＬＦＲ２が、配列番号１００１０５と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１から３０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３３．ＬＦＲ３が配列番号１００１０６を含む、実施形態１から３２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３４．ＬＦＲ３が配列番号１００１１０を含む、実施形態１から３２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３５．ＬＦＲ３が、配列番号１００１０６と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１から３２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３６．ＬＦＲ３が、配列番号１００１１０と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１から３２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３７．ＬＦＲ４が配列番号１００１０７を含む、実施形態１から３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３８．ＬＦＲ４が、配列番号１００１０７と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１から３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３９．ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含む、実施形態１から３８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４０．ＬＣＤＲ１が、配列番号１００１８と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１から３８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４１．ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含む、実施形態１から４０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４２．ＬＣＤＲ２が、配列番号１００２１と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１から４０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４３．ＬＣＤＲ３が配列番号１００２４を含む、実施形態１から４２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４４．ＬＣＤＲ３が配列番号１００１５５を含む、実施形態１から４２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４５．X_1がＮである、実施形態４４に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４６．X_2が、Ｄ、Ｅ、Ｈ、Ｎ、およびＱから選択される、実施形態４４または４５に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４７．X_3がＡである、実施形態４４から４６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４８．X_4が、Ｄ、Ｆ、Ｋ、Ｒ、Ｓ、およびＴから選択される、実施形態４４から４７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

４９．ＬＣＤＲ３が、配列番号１００３１５～１００４８２から選択されるアミノ酸配列を含む、実施形態１から４２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５０．ＨＦＲ１が配列番号１００１００を含み、ＨＦＲ２が配列番号１００１０１を含み、ＨＦＲ３が配列番号１００１０２を含み、ＨＦＲ４が配列番号１００１０３を含み、ＬＦＲ１が配列番号１００１０４を含み、ＬＦＲ２が配列番号１００１０５を含み、ＬＦＲ３が配列番号１００１０６を含み、ＬＦＲ４が配列番号１００１０７を含む、実施形態１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５１．ＨＦＲ１が配列番号１００１０８を含み、ＨＦＲ２が配列番号１００１０１を含み、ＨＦＲ３が配列番号１００１０９を含み、ＨＦＲ４が配列番号１００１０３を含み、ＬＦＲ１が配列番号１００１０４を含み、ＬＦＲ２が配列番号１００１０５を含み、ＬＦＲ３が配列番号１００１１０を含み、ＬＦＲ４が配列番号１００１０７を含む、実施形態１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５２．ＨＦＲ１が配列番号１００１０８を含み、ＨＦＲ２が配列番号１００１０１を含み、ＨＦＲ３が配列番号１００１０９を含み、ＨＦＲ４が配列番号１００１０３を含み、ＬＦＲ１が配列番号１００１０４を含み、ＬＦＲ２が配列番号１００１０５を含み、ＬＦＲ３が配列番号１００１０６を含み、ＬＦＲ４が配列番号１００１０７を含む、実施形態１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５３．ＨＣＤＲ１が配列番号１００９を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００２４を含む、実施形態１および５０から５２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５４．ＨＣＤＲ１が配列番号１００１５０を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５２を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００１５５を含む、実施形態１および５０から５２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５５．ＨＦＲ１が配列番号１００１００を含み、ＨＦＲ２が配列番号１００１０１を含み、ＨＦＲ３が配列番号１００１０２を含み、ＨＦＲ４が配列番号１００１０３を含み、ＬＦＲ１が配列番号１００１０４を含み、ＬＦＲ２が配列番号１００１０５を含み、ＬＦＲ３が配列番号１００１０６を含み、ＬＦＲ４が配列番号１００１０７を含み、ＨＣＤＲ１が配列番号１００９を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００２４を含む、実施形態１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５６．ＨＦＲ１が配列番号１００１００を含み、ＨＦＲ２が配列番号１００１０１を含み、ＨＦＲ３が配列番号１００１０２を含み、ＨＦＲ４が配列番号１００１０３を含み、ＬＦＲ１が配列番号１００１０４を含み、ＬＦＲ２が配列番号１００１０５を含み、ＬＦＲ３が配列番号１００１０６を含み、ＬＦＲ４が配列番号１００１０７を含み、ＨＣＤＲ１が配列番号１００１５０を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５２を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００１５５を含む、実施形態１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５７．ＨＦＲ１が配列番号１００１０８を含み、ＨＦＲ２が配列番号１００１０１を含み、ＨＦＲ３が配列番号１００１０９を含み、ＨＦＲ４が配列番号１００１０３を含み、ＬＦＲ１が配列番号１００１０４を含み、ＬＦＲ２が配列番号１００１０５を含み、ＬＦＲ３が配列番号１００１１０を含み、ＬＦＲ４が配列番号１００１０７を含み、ＨＣＤＲ１が配列番号１００９を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００２４を含む、実施形態１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５８．ＨＦＲ１が配列番号１００１０８を含み、ＨＦＲ２が配列番号１００１０１を含み

、ＨＦＲ３が配列番号１００１０９を含み、ＨＦＲ４が配列番号１００１０３を含み、ＬＦＲ１が配列番号１００１０４を含み、ＬＦＲ２が配列番号１００１０５を含み、ＬＦＲ３が配列番号１００１１０を含み、ＬＦＲ４が配列番号１００１０７を含み、ＨＣＤＲ１が配列番号１００１５０を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５２を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００１５５を含む、実施形態１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

５９．ＨＦＲ１が配列番号１００１０８を含み、ＨＦＲ２が配列番号１００１０１を含み、ＨＦＲ３が配列番号１００１０９を含み、ＨＦＲ４が配列番号１００１０３を含み、ＬＦＲ１が配列番号１００１０４を含み、ＬＦＲ２が配列番号１００１０５を含み、ＬＦＲ３が配列番号１００１０６を含み、ＬＦＲ４が配列番号１００１０７を含み、ＨＣＤＲ１が配列番号１００９を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００２４を含む、実施形態１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

６０．ＨＦＲ１が配列番号１００１０８を含み、ＨＦＲ２が配列番号１００１０１を含み、ＨＦＲ３が配列番号１００１０９を含み、ＨＦＲ４が配列番号１００１０３を含み、ＬＦＲ１が配列番号１００１０４を含み、ＬＦＲ２が配列番号１００１０５を含み、ＬＦＲ３が配列番号１００１０６を含み、ＬＦＲ４が配列番号１００１０７を含み、ＨＣＤＲ１が配列番号１００１５０を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５２を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００１５５を含む、実施形態１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

６１．配列番号１００１５０のＸ$_1$がＤである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

６２．配列番号１００１５０のＸ$_1$がＥである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

６３．配列番号１００１５０のＸ$_2$がＩである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から６２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

６４．配列番号１００１５０のＸ$_2$がＰである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から６２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

６５．配列番号１００１５０のＸ$_2$がＶである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から６２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

６６．配列番号１００１５０のＸ$_3$がＧである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から６５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

６７．配列番号１００１５０のＸ$_3$がＱである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から６５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

６８．配列番号１００１５０のＸ$_3$がＳである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から６５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

６９．配列番号１００１５０のＸ$_3$がＶである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から６５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

７０．配列番号１００１５０のＸ$_4$がＦである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

７１．配列番号１００１５０のＸ$_4$がＹである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

７２．配列番号１００１５０のＸ$_5$がＩである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から７１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

７３．配列番号１００１５０のＸ$_5$がＭである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から７１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

７４．配列番号１００１５２のＸ$_1$がＬである、実施形態１、５４、５６、５８、および

６０から７３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
７５．配列番号１００１５２のＸ$_1$がＭである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から７３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
７６．配列番号１００１５２のＸ$_2$がＥである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から７５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
７７．配列番号１００１５２のＸ$_2$がＩである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から７５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
７８．配列番号１００１５２のＸ$_2$がＫである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から７５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
７９．配列番号１００１５２のＸ$_2$がＬである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から７５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
８０．配列番号１００１５２のＸ$_2$がＭである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から７５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
８１．配列番号１００１５２のＸ$_2$がＱである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から７５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
８２．配列番号１００１５２のＸ$_2$がＴである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から７５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
８３．配列番号１００１５２のＸ$_2$がＶである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から７５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
８４．配列番号１００１５２のＸ$_2$がＷである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から７５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
８５．配列番号１００１５２のＸ$_2$がＹである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から７５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
８６．配列番号１００１５５のＸ$_1$がＱである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から８５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
８７．配列番号１００１５５のＸ$_1$がＮである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から８５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
８８．配列番号１００１５５のＸ$_2$がＤである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から８７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
８９．配列番号１００１５５のＸ$_2$がＥである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から８７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
９０．配列番号１００１５５のＸ$_2$がＨである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から８７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
９１．配列番号１００１５５のＸ$_2$がＮである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から８７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
９２．配列番号１００１５５のＸ$_2$がＱである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から８７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
９３．配列番号１００１５５のＸ$_2$がＳである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から８７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
９４．配列番号１００１５５のＸ$_3$がＡである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から９３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
９５．配列番号１００１５５のＸ$_3$がＧである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から９３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
９６．配列番号１００１５５のＸ$_4$がＤである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から９５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
９７．配列番号１００１５５のＸ$_4$がＦである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から９５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
９８．配列番号１００１５５のＸ$_4$がＫである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から９５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
９９．配列番号１００１５５のＸ$_4$がＮである、実施形態１、５４、５６、５８、および

６０から９５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１００．配列番号１００１５５のＸ４がＲである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から９５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１０１．配列番号１００１５５のＸ４がＳである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から９５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１０２．配列番号１００１５５のＸ４がＴである、実施形態１、５４、５６、５８、および６０から９５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１０３．ヒトＴＬ１Ａに特異的に結合する、実施形態１から１０２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１０４．１ｘ１０－９ＭのＫｄでヒトＴＬ１Ａに特異的に結合する、実施形態１０３に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１０５．Ｋｄが、標準ＥＬＩＳＡアッセイおよびＳＰＲから選択される方法を使用して測定される、実施形態１０４に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１０６．ヒトＴＬ１ＡへのＤＲ３の結合を阻害する、実施形態１から１０５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１０７．ヒトＴＬ１ＡへのＤｃＲ３の結合を阻害する、実施形態１から１０６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１０８．ヒト化抗体、ＣＤＲグラフト抗体、キメラ抗体、Ｆａｂ、ＳｃＦｖ、またはそれらの組合せである、実施形態１から１０７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１０９．ヒトＣＨ１ドメインを含む、実施形態１から１０８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１１０．ヒトＣＨ２ドメインを含む、実施形態１から１０９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１１１．ＣＨ２ドメインが、Ｋａｂａｔを用いてナンバリングされるような、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、およびＧ２３７Ａから選択される少なくとも１つの突然変異を含む、実施形態１１０に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１１２．ヒトＣＨ３ドメインを含む、実施形態１から１１１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１１３．実施形態１から１１２のいずれかに記載の治療上有効量の抗体または抗原結合フラグメントと、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。
１１４．対象の炎症性疾患を処置する方法であって、実施形態１から１１３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメントを治療上有効量で対象に投与する工程を含む方法。
１１５．炎症性疾患が炎症性腸疾患である、実施形態１１４に記載の方法。
１１６．炎症性腸疾患がクローン病を含む、実施形態１１５に記載の方法。
１１７．対象が、抗ＴＮＦα治療に応答しないと判定されている、実施形態１１６に記載の方法。
１１８．対象が、非狭窄性／非穿通性、狭窄性、狭窄性、および穿通性、または孤立性内部穿通性（ｉｓｏｌａｔｅｄ　ｉｎｔｅｒｎａｌ　ｐｅｎｅｔｒａｔｉｎｇ）を含む疾患表現型を含んでいると判定される、実施形態１１６または１１７に記載の方法。
１１９．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体または抗原結合フラグメントは、
配列番号１００１００～１００１０３を含む４つの重鎖フレームワーク領域（ＨＦＲ１、ＨＦＲ２、ＨＦＲ３、およびＨＦＲ４）および３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域であって、該重鎖相補性決定領域が、
（ａ）（ｉ）配列番号１００９を含むＨＣＤＲ１、（ｉｉ）配列番号１００１５０を含むＨＣＤＲ１（ここで、Ｘ１はＤおよびＥから選択され、Ｘ２はＩ、Ｐ、およびＶから選択され、Ｘ３はＧ、Ｑ、Ｓ、およびＶから選択され、Ｘ４はＦおよびＹから選択され、Ｘ５

はＩおよびＭから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００２００～１００２９５から選択されるＨＣＤＲ１、ならびに（ｉｖ）配列番号１００９、１００１５０、および１００２００～１００２９５からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１から選択されるＨＣＤＲ１と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１００１２を含むＨＣＤＲ２、および（ｉｉ）配列番号１００１２と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２から選択されるＨＣＤＲ２と、
（ｃ）（ｉ）配列番号１００１５を含むＨＣＤＲ３、（ｉｉ）配列番号１００１５２を含むＨＣＤＲ３（ここで、Ｘ１はＬおよびＭから選択され、Ｘ２はＥ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｑ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、およびＹから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００２９６～１００３１４から選択されるＨＣＤＲ３、ならびに（ｉｖ）配列番号１００１５、１００１５２、および１００２９６～１００３１４からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３から選択されるＨＣＤＲ３とを含む、重鎖可変領域、ならびに
配列番号１００１０４～１００１０７を含む４つの軽鎖フレームワーク領域（ＬＦＲ１、ＬＦＲ２、ＬＦＲ３、およびＬＦＲ４）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域であって、該軽鎖相補性決定領域が、
（ａ）（ｉ）配列番号１００１８を含むＬＣＤＲ１、および（ｉｉ）配列番号１００１８と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１から選択されるＬＣＤＲ１と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１００２１を含むＬＣＤＲ２、および（ｉｉ）配列番号１００２１と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２から選択されるＬＣＤＲ２と、
（ｃ）（ｉ）配列番号１００２４を含むＬＣＤＲ３、（ｉｉ）配列番号１００１５５を含むＬＣＤＲ３（ここで、Ｘ１はＱおよびＮから選択され、Ｘ２はＤ、Ｅ、Ｈ、Ｎ、Ｑ、およびＳから選択され、Ｘ３はＡおよびＧから選択され、Ｘ４はＤ、Ｆ、Ｋ、Ｎ、Ｒ、Ｓ、およびＴから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００３１５～１００４８２から選択されるＬＣＤＲ３、ならびに（ｉｖ）配列番号１００２４、１００１５５、および１００３１５～１００４８２からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３から選択されるＬＣＤＲ３とを含む、軽鎖可変領域
を含む抗体または抗原結合フラグメント。
１２０．ＨＣＤＲ１が配列番号１００９を含む、実施形態１１９に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１２１．ＨＣＤＲ１が配列番号１００１５０を含む、実施形態１１９に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１２２．Ｘ１がＥである、実施形態１２１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１２３．Ｘ２がＰおよびＶから選択される、実施形態１２１または１２２に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１２４．Ｘ３が、Ｇ、Ｓ、およびＶから選択される、実施形態１２１から１２３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１２５．Ｘ４がＦである、実施形態１２１から１２４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１２６．Ｘ５がＩである、実施形態１２１から１２５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１２７．ＨＣＤＲ１が、配列番号１００２００～１００２９５から選択されるアミノ酸配列を含む、実施形態１１９に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１２８．ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含む、実施形態１１９から１２７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

１２９．ＨＣＤＲ２が、配列番号１００１２と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１１９から１２７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１３０．ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５を含む、実施形態１１９から１２９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１３１．ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５２を含む、実施形態１１９から１２９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１３２．X_1がＭである、実施形態１３１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１３３．X_2が、Ｅ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｑ、Ｔ、Ｗ、およびＹから選択される、実施形態１３１または１３２に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１３４．ＨＣＤＲ３が、配列番号１００２９６～１００３１４から選択される配列を含む、実施形態１１９から１２９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１３５．ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含む、実施形態１１９から１３４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１３６．ＬＣＤＲ１が、配列番号１００１８と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１１９から１３４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１３７．ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含む、実施形態１１９から１３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１３８．ＬＣＤＲ２が、配列番号１００２１と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態１１９から１３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１３９．ＬＣＤＲ３が配列番号１００２４を含む、実施形態１１９から１３８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１４０．ＬＣＤＲ３が配列番号１００１５５を含む、実施形態１１９から１３８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１４１．X_1がＮである、実施形態１４０に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１４２．X_2が、Ｄ、Ｅ、Ｈ、Ｎ、およびＱから選択される、実施形態１４０または１４１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１４３．X_3がＡである、実施形態１４０から１４２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１４４．X_4が、Ｄ、Ｆ、Ｋ、Ｒ、Ｓ、およびＴから選択される、実施形態１４０から１４３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１４５．ＬＣＤＲ３が、配列番号１００３１５～１００４８２から選択されるアミノ酸配列を含む、実施形態１１９から１３８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１４６．ＨＣＤＲ１が配列番号１００９を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００２４を含む、実施形態１１９に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１４７．ＨＣＤＲ１が配列番号１００１５０を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５２を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００１５５を含む、実施形態１１９に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１４８．配列番号１００１５０のX_1がＤである、実施形態１１９または１４７に記載の抗体または抗原結合フラグメントＤ。
１４９．配列番号１００１５０のX_1がＥである、実施形態１１９または１４７に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１５０．配列番号１００１５０のX_2がＩである、実施形態１１９、１４７から１４９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

１５１．配列番号１００１５０のＸ２がＰである、実施形態１１９、１４７から１４９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１５２．配列番号１００１５０のＸ２がＶである、実施形態１１９、１４７から１４９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１５３．配列番号１００１５０のＸ３がＧである、実施形態１１９、１４７から１５２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１５４．配列番号１００１５０のＸ３がＱである、実施形態１１９、１４７から１５２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１５５．配列番号１００１５０のＸ３がＳである、実施形態１１９、１４７から１５２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１５６．配列番号１００１５０のＸ３がＶである、実施形態１１９、１４７から１５２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１５７．配列番号１００１５０のＸ４がＦである、実施形態１１９、１４７から１５６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１５８．配列番号１００１５０のＸ４がＹである、実施形態１１９、１４７から１５６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１５９．配列番号１００１５０のＸ５がＩである、実施形態１１９、１４７から１５８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１６０．配列番号１００１５０のＸ５がＭである、実施形態１１９、１４７から１５８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１６１．配列番号１００１５２のＸ１がＬである、実施形態１１９、１４７から１６０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１６２．配列番号１００１５２のＸ１がＭである、実施形態１１９、１４７から１６０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１６３．配列番号１００１５２のＸ２がＥである、実施形態１１９、１４７から１６２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１６４．配列番号１００１５２のＸ２がＩである、実施形態１１９、１４７から１６２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１６５．配列番号１００１５２のＸ２がＫである、実施形態１１９、１４７から１６２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１６６．配列番号１００１５２のＸ２がＬである、実施形態１１９、１４７から１６２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１６７．配列番号１００１５２のＸ２がＭである、実施形態１１９、１４７から１６２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１６８．配列番号１００１５２のＸ２がＱである、実施形態１１９、１４７から１６２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１６９．配列番号１００１５２のＸ２がＴである、実施形態１１９、１４７から１６２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１７０．配列番号１００１５２のＸ２がＶである、実施形態１１９、１４７から１６２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１７１．配列番号１００１５２のＸ２がＷである、実施形態１１９、１４７から１６２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１７２．配列番号１００１５２のＸ２がＹである、実施形態１１９、１４７から１６２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１７３．配列番号１００１５５のＸ１がＱである、実施形態１１９、１４７から１７２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１７４．配列番号１００１５５のＸ１がＮである、実施形態１１９、１４７から１７２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１７５．配列番号１００１５５のＸ２がＤである、実施形態１１９、１４７から１７４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

１７６．配列番号１００１５５のＸ２がＥである、実施形態１１９、１４７から１７４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１７７．配列番号１００１５５のＸ２がＨである、実施形態１１９、１４７から１７４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１７８．配列番号１００１５５のＸ２がＮである、実施形態１１９、１４７から１７４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１７９．配列番号１００１５５のＸ２がＱである、実施形態１１９、１４７から１７４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１８０．配列番号１００１５５のＸ２がＳである、実施形態１１９、１４７から１７４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１８１．配列番号１００１５５のＸ３がＡである、実施形態１１９、１４７から１８０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１８２．配列番号１００１５５のＸ３がＧである、実施形態１１９、１４７から１８０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１８３．配列番号１００１５５のＸ４がＤである、実施形態１１９、１４７から１８２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１８４．配列番号１００１５５のＸ４がＦである、実施形態１１９、１４７から１８２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１８５．配列番号１００１５５のＸ４がＫである、実施形態１１９、１４７から１８２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１８６．配列番号１００１５５のＸ４がＮである、実施形態１１９、１４７から１８２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１８７．配列番号１００１５５のＸ４がＲである、実施形態１１９、１４７から１８２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１８８．配列番号１００１５５のＸ４がＳである、実施形態１１９、１４７から１８２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１８９．配列番号１００１５５のＸ４がＴである、実施形態１１９、１４７から１８２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１９０．ヒトＴＬ１Ａに特異的に結合する、実施形態１１９から１８９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１９１．１ｘ１０－９ＭのＫｄでヒトＴＬ１Ａに特異的に結合する、実施形態１９０に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１９２．Ｋｄが、標準ＥＬＩＳＡアッセイおよびＳＰＲから選択される方法を使用して測定される、実施形態１９１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１９３．ヒトＴＬ１ＡへのＤＲ３の結合を阻害する、実施形態１１９から１９２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１９４．ヒトＴＬ１ＡへのＤｃＲ３の結合を阻害する、実施形態１１９から１９３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１９５．ヒト化抗体、ＣＤＲグラフト抗体、キメラ抗体、Ｆａｂ、ＳｃＦｖ、またはそれらの組合せである、実施形態１１９から１９４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１９６．ヒトＣＨ１ドメインを含む、実施形態１１９から１９５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１９７．ヒトＣＨ２ドメインを含む、実施形態１１９から１９６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１９８．ＣＨ２ドメインが、Ｋａｂａｔを用いてナンバリングされるような、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、およびＧ２３７Ａから選択される少なくとも１つの突然変異を含む、実施形態１９７に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
１９９．ヒトＣＨ３ドメインを含む、実施形態１１９から１９８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

２００．実施形態１１９から１９９のいずれかに記載の治療上有効量の抗体または抗原結合フラグメントと、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。
２０１．対象の炎症性疾患を処置する方法であって、実施形態１１９から１９９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメントを治療上有効量で対象に投与する工程を含む方法。
２０２．炎症性疾患が炎症性腸疾患である、実施形態２０１に記載の方法。
２０３．炎症性腸疾患がクローン病を含む、実施形態２０２に記載の方法。
２０４．対象が、抗ＴＮＦα治療に応答しないと判定されている、実施形態２０３に記載の方法。
２０５．対象が、非狭窄性／非穿通性、狭窄性、狭窄性、および穿通性、または孤立性内部穿通性を含む疾患表現型を含んでいると判定されている、実施形態２０３または２０４に記載の方法。
２０６．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体または抗原結合フラグメントは、
それぞれが配列番号１００１０８、１００１０１、１００１０９、および１００１０３を含む４つの重鎖フレームワーク領域（ＨＦＲ１、ＨＦＲ２、ＨＦＲ３、およびＨＦＲ４）および３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域であって、該重鎖相補性決定領域が、
（ａ）（ｉ）配列番号１００９を含むＨＣＤＲ１、（ｉｉ）配列番号１００１５０を含むＨＣＤＲ１（ここで、X_1はＤおよびＥから選択され、X_2はＩ、Ｐ、およびＶから選択され、X_3はＧ、Ｑ、Ｓ、およびＶから選択され、X_4はＦおよびＹから選択され、X_5はＩおよびＭから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００２００～１００２９５から選択されるＨＣＤＲ１、ならびに（ｉｖ）配列番号１００９、１００１５０、および１００２００～１００２９５からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１から選択されるＨＣＤＲ１と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１００１２を含むＨＣＤＲ２、および（ｉｉ）配列番号１００１２と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２から選択されるＨＣＤＲ２と、
（ｃ）（ｉ）配列番号１００１５を含むＨＣＤＲ３、（ｉｉ）配列番号１００１５２を含むＨＣＤＲ３（ここで、X_1はＬおよびＭから選択され、X_2はＥ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｑ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、およびＹから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００２９６～１００３１４から選択されるＨＣＤＲ３、ならびに（ｉｖ）配列番号１００１５、１００１５２、および１００２９６～１００３１４からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３から選択されるＨＣＤＲ３とを含む、重鎖可変領域、ならびに
それぞれが配列番号１００１０４、１００１０５、１００１１０、および１００１０７を含む４つの軽鎖フレームワーク領域（ＬＦＲ１、ＬＦＲ２、ＬＦＲ３、およびＬＦＲ４）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域であって、該軽鎖相補性決定領域が、
（ａ）（ｉ）配列番号１００１８を含むＬＣＤＲ１、および（ｉｉ）配列番号１００１８と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１から選択されるＬＣＤＲ１と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１００２１を含むＬＣＤＲ２、および（ｉｉ）配列番号１００２１と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２から選択されるＬＣＤＲ２と、
（ｃ）（ｉ）配列番号１００２４を含むＬＣＤＲ３、（ｉｉ）配列番号１００１５５を含むＬＣＤＲ３（ここで、X_1はＱおよびＮから選択され、X_2はＤ、Ｅ、Ｈ、Ｎ、Ｑ、およびＳから選択され、X_3はＡおよびＧから選択され、X_4はＤ、Ｆ、Ｋ、Ｎ、Ｒ、Ｓ、およびＴから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００３１５～１００４８２から選択されるＬＣＤＲ３、ならびに（ｉｖ）配列番号１００２４、１００１５５、および１００３

１５～１００４８２からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３から選択されるＬＣＤＲ３とを含む、軽鎖可変領域
を含む抗体または抗原結合フラグメント。
２０７．ＨＣＤＲ１が配列番号１００９を含む、実施形態２０６に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２０８．ＨＣＤＲ１が配列番号１００１５０を含む、実施形態２０６に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２０９．X_1がＥである、実施形態２０８に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２１０．X_2がＰおよびＶから選択される、実施形態２０８または２０９に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２１１．X_3が、Ｇ、Ｓ、およびＶから選択される、実施形態２０８から２１０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２１２．X_4がＦである、実施形態２０８から２１１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２１３．X_5がＩである、実施形態２０８から２１２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２１４．ＨＣＤＲ１が、配列番号１００２００～１００２９５から選択されるアミノ酸配列を含む、実施形態２０６に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２１５．ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含む、実施形態２０６から２１４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２１６．ＨＣＤＲ２が、配列番号１００１２と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態２０６から２１４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２１７．ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５を含む、実施形態２０６から２１６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２１８．ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５２を含む、実施形態２０６から２１６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２１９．X_1がＭである、実施形態２１８に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２２０．X_2が、Ｅ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｑ、Ｔ、Ｗ、およびＹから選択される、実施形態２１８または２１９に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２２１．ＨＣＤＲ３が、配列番号１００２９６～１００３１４から選択される配列を含む、実施形態２０６から２２０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２２２．ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含む、実施形態２０６から２２１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２２３．ＬＣＤＲ１が、配列番号１００１８と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態２０６から２２１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２２４．ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含む、実施形態２０６から２２３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２２５．ＬＣＤＲ２が、配列番号１００２１と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態２０６から２２３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２２６．ＬＣＤＲ３が配列番号１００２４を含む、実施形態２０６から２２５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２２７．ＬＣＤＲ３が配列番号１００１５５を含む、実施形態２０６から２２５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２２８．X_1がＮである、実施形態２２７に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２２９．X_2が、Ｄ、Ｅ、Ｈ、Ｎ、およびＱから選択される、実施形態２２７または２２８に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

２３０．X_3がＡである、実施形態２２７から２２９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２３１．X_4が、Ｄ、Ｆ、Ｋ、Ｒ、Ｓ、およびＴから選択される、実施形態２２７から２３０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２３２．ＬＣＤＲ３が、配列番号１００３１５～１００４８２から選択されるアミノ酸配列を含む、実施形態２２７から２３１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２３３．ＨＣＤＲ１が配列番号１００９を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００２４を含む、実施形態２０６に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２３４．ＨＣＤＲ１が配列番号１００１５０を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５２を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００１５５を含む、実施形態２０６に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２３５．配列番号１００１５０のX_1がＤである、実施形態２０６または２３４に記載の抗体または抗原結合フラグメントＤ。
２３６．配列番号１００１５０のX_1がＥである、実施形態２０６または２３４に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２３７．配列番号１００１５０のX_2がＩである、実施形態２０６、２３４から２３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２３８．配列番号１００１５０のX_2がＰである、実施形態２０６、２３４から２３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２３９．配列番号１００１５０のX_2がＶである、実施形態２０６、２３４から２３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２４０．配列番号１００１５０のX_3がＧである、実施形態２０６、２３４から２３９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２４１．配列番号１００１５０のX_3がＱである、実施形態２０６、２３４から２３９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２４２．配列番号１００１５０のX_3がＳである、実施形態２０６、２３４から２３９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２４３．配列番号１００１５０のX_3がＶである、実施形態２０６、２３４から２３９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２４４．配列番号１００１５０のX_4がＦである、実施形態２０６、２３４から２４３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２４５．配列番号１００１５０のX_4がＹである、実施形態２０６、２３４から２４３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２４６．配列番号１００１５０のX_5がＩである、実施形態２０６、２３４から２４５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２４７．配列番号１００１５０のX_5がＭである、実施形態２０６、２３４から２４５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２４８．配列番号１００１５２のX_1がＬである、実施形態２０６、２３４から２４７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２４９．配列番号１００１５２のX_1がＭである、実施形態２０６、２３４から２４７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２５０．配列番号１００１５２のX_2がＥである、実施形態２０６、２３４から２４９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２５１．配列番号１００１５２のX_2がＩである、実施形態２０６、２３４から２４９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２５２．配列番号１００１５２のX_2がＫである、実施形態２０６、２３４から２４９の

いずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２５３．配列番号１００１５２のＸ２がＬである、実施形態２０６、２３４から２４９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２５４．配列番号１００１５２のＸ２がＭである、実施形態２０６、２３４から２４９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２５５．配列番号１００１５２のＸ２がＱである、実施形態２０６、２３４から２４９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２５６．配列番号１００１５２のＸ２がＴである、実施形態２０６、２３４から２４９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２５７．配列番号１００１５２のＸ２がＶである、実施形態２０６、２３４から２４９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２５８．配列番号１００１５２のＸ２がＷである、実施形態２０６、２３４から２４９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２５９．配列番号１００１５２のＸ２がＹである、実施形態２０６、２３４から２４９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２６０．配列番号１００１５５のＸ１がＱである、実施形態２０６、２３４から２５９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２６１．配列番号１００１５５のＸ１がＮである、実施形態２０６、２３４から２５９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２６２．配列番号１００１５５のＸ２がＤである、実施形態２０６、２３４から２６１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２６３．配列番号１００１５５のＸ２がＥである、実施形態２０６、２３４から２６１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２６４．配列番号１００１５５のＸ２がＨである、実施形態２０６、２３４から２６１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２６５．配列番号１００１５５のＸ２がＮである、実施形態２０６、２３４から２６１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２６６．配列番号１００１５５のＸ２がＱである、実施形態２０６、２３４から２６１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２６７．配列番号１００１５５のＸ２がＳである、実施形態２０６、２３４から２６１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２６８．配列番号１００１５５のＸ３がＡである、実施形態２０６、２３４から２６７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２６９．配列番号１００１５５のＸ３がＧである、実施形態２０６、２３４から２６７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２７０．配列番号１００１５５のＸ４がＤである、実施形態２０６、２３４から２６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２７１．配列番号１００１５５のＸ４がＦである、実施形態２０６、２３４から２６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２７２．配列番号１００１５５のＸ４がＫである、実施形態２０６、２３４から２６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２７３．配列番号１００１５５のＸ４がＮである、実施形態２０６、２３４から２６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２７４．配列番号１００１５５のＸ４がＲである、実施形態２０６、２３４から２６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２７５．配列番号１００１５５のＸ４がＳである、実施形態２０６、２３４から２６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２７６．配列番号１００１５５のＸ４がＴである、実施形態２０６、２３４から２６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２７７．ヒトＴＬ１Ａに特異的に結合する、実施形態２０６から２７６のいずれかに記載

の抗体または抗原結合フラグメント。
２７８．１ｘ１０－９ＭのＫｄでヒトＴＬ１Ａに特異的に結合する、実施形態２７７に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２７９．Ｋｄが、標準ＥＬＩＳＡアッセイおよびＳＰＲから選択される方法を使用して測定される、実施形態２７８に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２８０．ヒトＴＬ１ＡへのＤＲ３の結合を阻害する、実施形態２０６から２７９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２８１．ヒトＴＬ１ＡへのＤｃＲ３の結合を阻害する、実施形態２０６から２８０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２８２．ヒト化抗体、ＣＤＲグラフト抗体、キメラ抗体、Ｆａｂ、ＳｃＦｖ、またはそれらの組合せである、実施形態２０６から２８１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２８３．ヒトＣＨ１ドメインを含む、実施形態２０６から２８２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２８４．ヒトＣＨ２ドメインを含む、実施形態２０６から２８３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２８５．ＣＨ２ドメインが、Ｋａｂａｔを用いてナンバリングされるような、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、およびＧ２３７Ａから選択される少なくとも１つの突然変異を含む、実施形態２８４に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２８６．ヒトＣＨ３ドメインを含む、実施形態２０６から２８５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２８７．実施形態２０６から２８６のいずれかに記載の治療上有効量の抗体または抗原結合フラグメントと、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。
２８８．対象の炎症性疾患を処置する方法であって、実施形態２０６から２８６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメントを治療上有効量で対象に投与する工程を含む方法。
２８９．炎症性疾患が炎症性腸疾患である、実施形態２８８に記載の方法。
２９０．炎症性腸疾患がクローン病を含む、実施形態２８９に記載の方法。
２９１．対象が、抗ＴＮＦα治療に応答しないと判定されている、実施形態２９０に記載の方法。
２９２．対象が、非狭窄性／非穿通性、狭窄性、狭窄性、および穿通性、または孤立性内部穿通性を含む疾患表現型を含んでいると判定されている、実施形態２９０または２９１に記載の方法。
２９３．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体または抗原結合フラグメントは、
それぞれが配列番号１００１０８、１００１０１、１００１０９、および１００１０３を含む４つの重鎖フレームワーク領域（ＨＦＲ１、ＨＦＲ２、ＨＦＲ３、およびＨＦＲ４）および３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域であって、該重鎖相補性決定領域が、
（ａ）（ｉ）配列番号１００９を含むＨＣＤＲ１、（ｉｉ）配列番号１００１５０を含むＨＣＤＲ１（ここで、X_1はＤおよびＥから選択され、X_2はＩ、Ｐ、およびＶから選択され、X_3はＧ、Ｑ、Ｓ、およびＶから選択され、X_4はＦおよびＹから選択され、X_5はＩおよびＭから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００２００～１００２９５から選択されるＨＣＤＲ１、ならびに（ｉｖ）配列番号１００９、１００１５０、および１００２００～１００２９５からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１から選択されるＨＣＤＲ１と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１００１２を含むＨＣＤＲ２、および（ｉｉ）配列番号１００１２と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２から選択されるＨＣＤＲ２と、
（ｃ）（ｉ）配列番号１００１５を含むＨＣＤＲ３、（ｉｉ）配列番号１００１５２を含

むＨＣＤＲ３（ここで、X_1はＬおよびＭから選択され、X_2はＥ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｑ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、およびＹから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００２９６～１００３１４から選択されるＨＣＤＲ３、ならびに（ｉｖ）配列番号１００１５、１００１５２、および１００２９６～１００３１４からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３から選択されるＨＣＤＲ３とを含む、重鎖可変領域、ならびに
配列番号１００１０４～１００１０７を含む４つの軽鎖フレームワーク領域（ＬＦＲ１、ＬＦＲ２、ＬＦＲ３、およびＬＦＲ４）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域であって、該軽鎖相補性決定領域が、
（ａ）（ｉ）配列番号１００１８を含むＬＣＤＲ１、および（ｉｉ）配列番号１００１８と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１から選択されるＬＣＤＲ１と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１００２１を含むＬＣＤＲ２、および（ｉｉ）配列番号１００２１と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２から選択されるＬＣＤＲ２と、
（ｃ）（ｉ）配列番号１００２４を含むＬＣＤＲ３、（ｉｉ）配列番号１００１５５を含むＬＣＤＲ３（ここで、X_1はＱおよびＮから選択され、X_2はＤ、Ｅ、Ｈ、Ｎ、Ｑ、およびＳから選択され、X_3はＡおよびＧから選択され、X_4はＤ、Ｆ、Ｋ、Ｎ、Ｒ、Ｓ、およびＴから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００３１５～１００４８２から選択されるＬＣＤＲ３、ならびに（ｉｖ）配列番号１００２４、１００１５５、および１００３１５～１００４８２からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３から選択されるＬＣＤＲ３とを含む、軽鎖可変領域
を含む抗体または抗原結合フラグメント。
２９４．ＨＣＤＲ１が配列番号１００９を含む、実施形態２９３に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２９５．ＨＣＤＲ１が配列番号１００１５０を含む、実施形態２９３に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２９６．X_1がＥである、実施形態２９５に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２９７．X_2がＰおよびＶから選択される、実施形態２９５または２９６に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２９８．X_3が、Ｇ、Ｓ、およびＶから選択される、実施形態２９５から２９７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
２９９．X_4がＦである、実施形態２９５から２９８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３００．X_5がＩである、実施形態２９５から２９９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３０１．ＨＣＤＲ１が、配列番号１００２００～１００２９５から選択されるアミノ酸配列を含む、実施形態２９３に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３０２．ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含む、実施形態２９３から３０１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３０３．ＨＣＤＲ２が、配列番号１００１２と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態２９３から３０１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３０４．ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５を含む、実施形態２９３から３０３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３０５．ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５２を含む、実施形態２９３から３０３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３０６．X_1がＭである、実施形態３０５に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

３０７．X_2が、Ｅ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｑ、Ｔ、Ｗ、およびＹから選択される、実施形態３０５または３０６に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３０８．ＨＣＤＲ３が、配列番号１００２９６～１００３１４から選択される配列を含む、実施形態２９３から３０３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３０９．ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含む、実施形態２９３から３０８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３１０．ＬＣＤＲ１が、配列番号１００１８と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態２９３から３０８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３１１．ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含む、実施形態２９３から３１０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３１２．ＬＣＤＲ２が、配列番号１００２１と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含む、実施形態２９３から３１０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３１３．ＬＣＤＲ３が配列番号１００２４を含む、実施形態２９３から３１２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３１４．ＬＣＤＲ３が配列番号１００１５５を含む、実施形態２９３から３１２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３１５．X_1がＮである、実施形態３１４に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３１６．X_2が、Ｄ、Ｅ、Ｈ、Ｎ、およびＱから選択される、実施形態３１４または３１５に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３１７．X_3がＡである、実施形態３１４から３１６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３１８．X_4が、Ｄ、Ｆ、Ｋ、Ｒ、Ｓ、およびＴから選択される、実施形態３１４から３１７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３１９．ＬＣＤＲ３が、配列番号１００３１５～１００４８２から選択されるアミノ酸配列を含む、実施形態３１４から３１２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３２０．ＨＣＤＲ１が配列番号１００９を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００２４を含む、実施形態２９３に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３２１．ＨＣＤＲ１が配列番号１００１５０を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５２を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００１５５を含む、実施形態２９３に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３２２．配列番号１００１５０のX_1がＤである、実施形態２９３または３２１に記載の抗体または抗原結合フラグメントＤ。
３２３．配列番号１００１５０のX_1がＥである、実施形態２９３または３２１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３２４．配列番号１００１５０のX_2がＩである、実施形態２９３、３２１から３２３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３２５．配列番号１００１５０のX_2がＰである、実施形態２９３、３２１から３２３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３２６．配列番号１００１５０のX_2がＶである、実施形態２９３、３２１から３２３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３２７．配列番号１００１５０のX_3がＧである、実施形態２９３、３２１から３２６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３２８．配列番号１００１５０のX_3がＱである、実施形態２９３、３２１から３２６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

３２９．配列番号１００１５０のＸ３がＳである、実施形態２９３、３２１から３２６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３３０．配列番号１００１５０のＸ３がＶである、実施形態２９３、３２１から３２６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３３１．配列番号１００１５０のＸ４がＦである、実施形態２９３、３２１から３３０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３３２．配列番号１００１５０のＸ４がＹである、実施形態２９３、３２１から３３０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３３３．配列番号１００１５０のＸ５がＩである、実施形態２９３、３２１から３３２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３３４．配列番号１００１５０のＸ５がＭである、実施形態２９３、３２１から３３２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３３５．配列番号１００１５２のＸ１がＬである、実施形態２９３、３２１から３３４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３３６．配列番号１００１５２のＸ１がＭである、実施形態２９３、３２１から３３４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３３７．配列番号１００１５２のＸ２がＥである、実施形態２９３、３２１から３３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３３８．配列番号１００１５２のＸ２がＩである、実施形態２９３、３２１から３３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３３９．配列番号１００１５２のＸ２がＫである、実施形態２９３、３２１から３３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３４０．配列番号１００１５２のＸ２がＬである、実施形態２９３、３２１から３３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３４１．配列番号１００１５２のＸ２がＭである、実施形態２９３、３２１から３３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３４２．配列番号１００１５２のＸ２がＱである、実施形態２９３、３２１から３３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３４３．配列番号１００１５２のＸ２がＴである、実施形態２９３、３２１から３３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３４４．配列番号１００１５２のＸ２がＶである、実施形態２９３、３２１から３３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３４５．配列番号１００１５２のＸ２がＷである、実施形態２９３、３２１から３３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３４６．配列番号１００１５２のＸ２がＹである、実施形態２９３、３２１から３３６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３４７．配列番号１００１５５のＸ１がＱである、実施形態２９３、３２１から３４６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３４８．配列番号１００１５５のＸ１がＮである、実施形態２９３、３２１から３４６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３４９．配列番号１００１５５のＸ２がＤである、実施形態２９３、３２１から３４８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３５０．配列番号１００１５５のＸ２がＥである、実施形態２９３、３２１から３４８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３５１．配列番号１００１５５のＸ２がＨである、実施形態２９３、３２１から３４８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３５２．配列番号１００１５５のＸ２がＮである、実施形態２９３、３２１から３４８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３５３．配列番号１００１５５のＸ２がＱである、実施形態２９３、３２１から３４８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

３５４．配列番号１００１５５のＸ２がＳである、実施形態２９３、３２１から３４８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３５５．配列番号１００１５５のＸ３がＡである、実施形態２９３、３２１から３５４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３５６．配列番号１００１５５のＸ３がＧである、実施形態２９３、３２１から３５４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３５７．配列番号１００１５５のＸ４がＤである、実施形態２９３、３２１から３５６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３５８．配列番号１００１５５のＸ４がＦである、実施形態２９３、３２１から３５６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３５９．配列番号１００１５５のＸ４がＫである、実施形態２９３、３２１から３５６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３６０．配列番号１００１５５のＸ４がＮである、実施形態２９３、３２１から３５６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３６１．配列番号１００１５５のＸ４がＲである、実施形態２９３、３２１から３５６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３６２．配列番号１００１５５のＸ４がＳである、実施形態２９３、３２１から３５６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３６３．配列番号１００１５５のＸ４がＴである、実施形態２９３、３２１から３５６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３６４．ヒトＴＬ１Ａに特異的に結合する、実施形態２９３から３６３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３６５．１ｘ１０－９ＭのＫｄでヒトＴＬ１Ａに特異的に結合する、実施形態３６４に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３６６．Ｋｄが、標準ＥＬＩＳＡアッセイおよびＳＰＲから選択される方法を使用して測定される、実施形態３６５に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３６７．ヒトＴＬ１ＡへのＤＲ３の結合を阻害する、実施形態２９３から３６６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３６８．ヒトＴＬ１ＡへのＤｃＲ３の結合を阻害する、実施形態２９３から３６７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３６９．ヒト化抗体、ＣＤＲグラフト抗体、キメラ抗体、Ｆａｂ、ＳｃＦｖ、またはそれらの組合せである、実施形態２９３から３６８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３７０．ヒトＣＨ１ドメインを含む、実施形態２９３から３６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３７１．ヒトＣＨ２ドメインを含む、実施形態２９３から３７０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３７２．ＣＨ２ドメインが、Ｋａｂａｔを用いてナンバリングされるような、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、およびＧ２３７Ａから選択される少なくとも１つの突然変異を含む、実施形態３７１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３７３．ヒトＣＨ３ドメインを含む、実施形態２９３から３７２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３７４．実施形態２９３から３７３のいずれかに記載の治療上有効量の抗体または抗原結合フラグメントと、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。
３７５．対象の炎症性疾患を処置する方法であって、実施形態２９３から３７３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメントを治療上有効量で対象に投与する工程を含む方法。
３７６．炎症性疾患が炎症性腸疾患である、実施形態３７５に記載の方法。
３７７．炎症性腸疾患がクローン病を含む、実施形態３７６に記載の方法。
３７８．対象が、抗ＴＮＦα治療に応答しないと判定されている、実施形態３７７に記載

の方法。
３７９．対象が、非狭窄性／非穿通性、狭窄性、狭窄性、および穿通性、または孤立性内部穿通性を含む疾患表現型を含んでいると判定されている、実施形態３７７または３７８に記載の方法。
３８０．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体または抗原結合フラグメントは、
３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域であって、該重鎖相補性決定領域が、
（ａ）（ｉ）配列番号１００９を含むＨＣＤＲ１、（ｉｉ）配列番号１００１５０を含むＨＣＤＲ１（ここで、X_1はＤおよびＥから選択され、X_2はＩ、Ｐ、およびＶから選択され、X_3はＧ、Ｑ、Ｓ、およびＶから選択され、X_4はＦおよびＹから選択され、X_5はＩおよびＭから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００２００～１００２９５から選択されるＨＣＤＲ１、ならびに（ｉｖ）配列番号１００９、１００１５０、および１００２００～１００２９５からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１から選択されるＨＣＤＲ１と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１００１２を含むＨＣＤＲ２、および（ｉｉ）配列番号１００１２と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２から選択されるＨＣＤＲ２と、
（ｃ）（ｉ）配列番号１００１５を含むＨＣＤＲ３、（ｉｉ）配列番号１００１５２を含むＨＣＤＲ３（ここで、X_1はＬおよびＭから選択され、X_2はＥ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｑ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、およびＹから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００２９６～１００３１４から選択されるＨＣＤＲ３、ならびに（ｉｖ）配列番号１００１５、１００１５２、および１００２９６～１００３１４からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３から選択されるＨＣＤＲ３とを含む、重鎖可変領域、ならびに
３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域であって、該軽鎖相補性決定領域が、
（ａ）（ｉ）配列番号１００１８を含むＬＣＤＲ１、および（ｉｉ）配列番号１００１８と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１から選択されるＬＣＤＲ１と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１００２１を含むＬＣＤＲ２、および（ｉｉ）配列番号１００２１と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２から選択されるＬＣＤＲ２と、
（ｃ）（ｉ）配列番号１００２４を含むＬＣＤＲ３、（ｉｉ）配列番号１００１５５を含むＬＣＤＲ３（ここで、X_1はＱおよびＮから選択され、X_2はＤ、Ｅ、Ｈ、Ｎ、Ｑ、およびＳから選択され、X_3はＡおよびＧから選択され、X_4はＤ、Ｆ、Ｋ、Ｎ、Ｒ、Ｓ、およびＴから選択される）、（ｉｉｉ）配列番号１００３１５～１００４８２から選択されるＬＣＤＲ３、ならびに（ｉｖ）配列番号１００２４、１００１５５、および１００３１５～１００４８２からなる群から選択される配列と最大５、４、３、または２つのアミノ酸だけ相違するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３から選択されるＬＣＤＲ３とを含む、軽鎖可変領域
を含む抗体または抗原結合フラグメント。
３８１．ＨＣＤＲ１が配列番号１００１５０を含み、ＨＣＤＲ２が配列番号１００１２を含み、ＨＣＤＲ３が配列番号１００１５２を含み、ＬＣＤＲ１が配列番号１００１８を含み、ＬＣＤＲ２が配列番号１００２１を含み、ＬＣＤＲ３が配列番号１００１５５を含む、実施形態３８０に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３８２．配列番号１００１５０のX_1がＤである、実施形態３８０または３８１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３８３．配列番号１００１５０のX_1がＥである、実施形態３８０または３８１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

３８４．配列番号１００１５０のＸ２がＩである、実施形態３８０から３８３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３８５．配列番号１００１５０のＸ２がＰである、実施形態３８０から３８３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３８６．配列番号１００１５０のＸ２がＶである、実施形態３８０から３８３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３８７．配列番号１００１５０のＸ３がＧである、実施形態３８０から３８６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３８８．配列番号１００１５０のＸ３がＱである、実施形態３８０から３８６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３８９．配列番号１００１５０のＸ３がＳである、実施形態３８０から３８６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３９０．配列番号１００１５０のＸ３がＶである、実施形態３８０から３８６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３９１．配列番号１００１５０のＸ４がＦである、実施形態３８０から３９０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３９２．配列番号１００１５０のＸ４がＹである、実施形態３８０から３９０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３９３．配列番号１００１５０のＸ５がＩである、実施形態３８０から３９２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３９４．配列番号１００１５０のＸ５がＭである、実施形態３８０から３９２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３９５．配列番号１００１５２のＸ１がＬである、実施形態３８０から３９４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３９６．配列番号１００１５２のＸ１がＭである、実施形態３８０から３９４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３９７．配列番号１００１５２のＸ２がＥである、実施形態３８０から３９６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３９８．配列番号１００１５２のＸ２がＩである、実施形態３８０から３９６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
３９９．配列番号１００１５２のＸ２がＫである、実施形態３８０から３９６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４００．配列番号１００１５２のＸ２がＬである、実施形態３８０から３９６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４０１．配列番号１００１５２のＸ２がＭである、実施形態３８０から３９６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４０２．配列番号１００１５２のＸ２がＱである、実施形態３８０から３９６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４０３．配列番号１００１５２のＸ２がＴである、実施形態３８０から３９６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４０４．配列番号１００１５２のＸ２がＶである、実施形態３８０から３９６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４０５．配列番号１００１５２のＸ２がＷである、実施形態３８０から３９６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４０６．配列番号１００１５２のＸ２がＹである、実施形態３８０から３９６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４０７．配列番号１００１５５のＸ１がＱである、実施形態３８０から４０６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４０８．配列番号１００１５５のＸ１がＮである、実施形態３８０から４０６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。

４０９．配列番号１００１５５のＸ２がＤである、実施形態３８０から４０８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４１０．配列番号１００１５５のＸ２がＥである、実施形態３８０から４０８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４１１．配列番号１００１５５のＸ２がＨである、実施形態３８０から４０８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４１２．配列番号１００１５５のＸ２がＮである、実施形態３８０から４０８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４１３．配列番号１００１５５のＸ２がＱである、実施形態３８０から４０８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４１４．配列番号１００１５５のＸ２がＳである、実施形態３８０から４０８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４１５．配列番号１００１５５のＸ３がＡである、実施形態３８０から４１４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４１６．配列番号１００１５５のＸ３がＧである、実施形態３８０から４１４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４１７．配列番号１００１５５のＸ４がＤである、実施形態３８０から４１６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４１８．配列番号１００１５５のＸ４がＦである、実施形態３８０から４１６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４１９．配列番号１００１５５のＸ４がＫである、実施形態３８０から４１６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４２０．配列番号１００１５５のＸ４がＮである、実施形態３８０から４１６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４２１．配列番号１００１５５のＸ４がＲである、実施形態３８０から４１６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４２２．配列番号１００１５５のＸ４がＳである、実施形態３８０から４１６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４２３．配列番号１００１５５のＸ４がＴである、実施形態３８０から４１６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４２４．ヒトＴＬ１Ａに特異的に結合する、実施形態３８０から４１６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４２５．１ｘ１０－９ＭのＫｄでヒトＴＬ１Ａに特異的に結合する、実施形態４２４に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４２６．Ｋｄが、標準ＥＬＩＳＡアッセイおよびＳＰＲから選択される方法を使用して測定される、実施形態４２５に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４２７．ヒトＴＬ１ＡへのＤＲ３の結合を阻害する、実施形態３８０から４２６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４２８．ヒトＴＬ１ＡへのＤｃＲ３の結合を阻害する、実施形態３８０から４２７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４２９．ヒト化抗体、ＣＤＲグラフト抗体、キメラ抗体、Ｆａｂ、ＳｃＦｖ、またはそれらの組合せである、実施形態３８０から４２８のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４３０．ヒトＣＨ１ドメインを含む、実施形態３８０から４２９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４３１．ヒトＣＨ２ドメインを含む、実施形態３８０から４３０のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４３２．ＣＨ２ドメインが、Ｋａｂａｔを用いてナンバリングされるような、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、およびＧ２３７Ａから選択される少なくとも１つの突然変異を含む、実施形態４３１に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

４３３．ヒトＣＨ３ドメインを含む、実施形態３８０から４３２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４３４．実施形態３８０から４３３のいずれかに記載の治療上有効量の抗体または抗原結合フラグメントと、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。
４３５．対象の炎症性疾患を処置する方法であって、実施形態３８０から４３３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメントを治療上有効量で対象に投与する工程を含む方法。
４３６．炎症性疾患が炎症性腸疾患である、実施形態４３５に記載の方法。
４３７．炎症性腸疾患がクローン病を含む、実施形態４３６に記載の方法。
４３８．対象が、抗ＴＮＦα治療に応答しないと判定されている、実施形態４３７に記載の方法。
４３９．対象が、非狭窄性／非穿通性、狭窄性、狭窄性、および穿通性、または孤立性内部穿通性を含む疾患表現型を含んでいると判定されている、実施形態４３７または４３８に記載の方法。
４４０．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、
配列番号１００５２もしくは配列番号１００５４を含む重鎖可変領域と、配列番号１００５３を含む軽鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合フラグメント。
４４１．前記重鎖可変領域が配列番号１００５２を含む、実施形態４４０に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４４２．前記重鎖可変領域が配列番号１００５４を含む、実施形態４４０に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４４３．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_1がＤである、実施形態４４０から４４２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４４４．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_1がＥである、実施形態４４０から４４２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４４５．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_2がＩである、実施形態４４０から４４４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４４６．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_2がＰである、実施形態４４０から４４４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４４７．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_2がＶである、実施形態４４０から４４４のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４４８．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_3がＧである、実施形４４０から４４７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４４９．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_3がＱである、実施形態４４０から４４７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４５０．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_3がＳである、実施形態４４０から４４７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４５１．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_3がＶである、実施形４４０から４４７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４５２．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_4がＦである、実施形態４４０から４５１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４５３．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_4がＹである、実施形態４４０から４５１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４５４．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_5がＩである、実施形態４４０から４５３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４５５．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_5がＭである、実施形態４４０から４５３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４５６．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_6がＬである、実施形態４４０から４５５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４５７．配列番号１００５２または配列番号１００５４のX_6がＭである、実施形態４４

０から４５５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４５８．配列番号１００５２または配列番号１００５４のＸ７がＥである、実施形４４０から４５７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４５９．配列番号１００５２または配列番号１００５４のＸ７がＩである、実施形態４４０から４５７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４６０．配列番号１００５２または配列番号１００５４のＸ７がＫである、実施形４４０から４５７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４６１．配列番号１００５２または配列番号１００５４のＸ７がＬである、実施形態４４０から４５７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４６２．配列番号１００５２または配列番号１００５４のＸ７がＭである、実施形態４４０から４５７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４６３．配列番号１００５２または配列番号１００５４のＸ７がＱである、実施形態４４０から４５７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４６４．配列番号１００５２または配列番号１００５４のＸ７がＴである、実施形態４４０から４５７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４６５．配列番号１００５２または配列番号１００５４のＸ７がＶである、実施形態４４０から４５７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４６６．配列番号１００５２または配列番号１００５４のＸ７がＷである、実施形態４４０から４５７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４６７．配列番号１００５２または配列番号１００５４のＸ７がＹである、実施形態４４０から４５７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４６８．配列番号１００５３のＸ１がＱである、実施形態４４０から４６７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４６９．配列番号１００５３のＸ１がＮである、実施形態４４０から４６７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４７０．配列番号１００５３のＸ２がＤである、実施形態４４０から４６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４７１．配列番号１００５３のＸ２がＥである、実施形態４４０から４６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４７２．配列番号１００５３のＸ２がＨである、実施形態４４０から４６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４７３．配列番号１００５３のＸ２がＮである、実施形態４４０から４６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４７４．配列番号１００５３のＸ２がＱである、実施形態４４０から４６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４７５．配列番号１００５３のＸ２がＳである、実施形態４４０から４６９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４７６．配列番号１００５３のＸ３がＡである、実施形態４４０から４７５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４７７．配列番号１００５３のＸ３がＧである、実施形態４４０から４７５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４７８．配列番号１００５３のＸ４がＤである、実施形態４４０から４７７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４７９．配列番号１００５３のＸ４がＦである、実施形態４４０から４７７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４８０．配列番号１００５３のＸ４がＫである、実施形態４４０から４７７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４８１．配列番号１００５３のＸ４がＮである、実施形態４４０から４７７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４８２．配列番号１００５３のＸ４がＲである、実施形態４４０から４７７のいずれかに

記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４８３．配列番号１００５３のＸ４がＳである、実施形態４４０から４７７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４８４．配列番号１００５３のＸ４がＴである、実施形態４４０から４７７のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４８５．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、配列番号１００３６の重鎖可変領域と、配列番号１００３８の軽鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合フラグメント。
４８６．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、配列番号１００４０の重鎖可変領域と、配列番号１００４２の軽鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合フラグメント。
４８７．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、配列番号１００４０の重鎖可変領域と、配列番号１００３８の軽鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合フラグメント。
４８８．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、配列番号１００４４の重鎖可変領域と、配列番号１００３８の軽鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合フラグメント。
４８９．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、配列番号１００４３の重鎖可変領域と、配列番号１００３８の軽鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合フラグメント。
４９０．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、配列番号１００４５の重鎖可変領域と、配列番号１００３８の軽鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合フラグメント。
４９１．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、配列番号１００４６の重鎖可変領域と、配列番号１００３８の軽鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合フラグメント。
４９２．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、配列番号１００４０の重鎖可変領域と、配列番号１００４７の軽鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合フラグメント。
４９３．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、配列番号１００４０の重鎖可変領域と、配列番号１００４８の軽鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合フラグメント。
４９４．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、配列番号１００４０の重鎖可変領域と、配列番号１００４９の軽鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合フラグメント。
４９５．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、配列番号１００４０の重鎖可変領域と、配列番号１００５０の軽鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合フラグメント。
４９６．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、配列番号１００４０の重鎖可変領域と、配列番号１００５１の軽鎖可変領域とを含む抗体または抗原結合フラグメント。
４９７．ヒトＴＬ１Ａに特異的に結合する、実施形態４４０から４９６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４９８．１ｘ１０$^{-9}$ＭのＫｄでヒトＴＬ１Ａに特異的に結合する、実施形態４９７に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
４９９．Ｋｄが、標準ＥＬＩＳＡアッセイおよびＳＰＲから選択される方法を使用して測定される、実施形態４９８に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５００．ヒトＴＬ１ＡへのＤＲ３の結合を阻害する、実施形態４４０から４９９のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５０１．ヒトＴＬ１ＡへのＤｃＲ３の結合を阻害する、実施形態４４０から５００のいず

れかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５０２．ヒト化抗体、ＣＤＲグラフト抗体、キメラ抗体、Ｆａｂ、ＳｃＦｖ、またはそれらの組合せである、実施形態４４０から５０１のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５０３．ヒトＣＨ１ドメインを含む、実施形態４４０から５０２のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５０４．ヒトＣＨ２ドメインを含む、実施形態４４０から５０３のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５０５．ＣＨ２ドメインが、Ｋａｂａｔを用いてナンバリングされるような、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、およびＧ２３７Ａから選択される少なくとも１つの突然変異を含む、実施形態５０４に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５０６．ヒトＣＨ３ドメインを含む、実施形態４４０から５０５のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５０７．実施形態４４０から５０６のいずれかに記載の治療上有効量の抗体または抗原結合フラグメントと、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。
５０８．対象の炎症性疾患を処置する方法であって、実施形態４４０から５０６のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメントを治療上有効量で対象に投与する工程を含む方法。
５０９．炎症性疾患が炎症性腸疾患である、実施形態５０８に記載の方法。
５１０．炎症性腸疾患がクローン病を含む、実施形態５０９に記載の方法。
５１１．対象が、抗ＴＮＦα治療に応答しないと判定されている、実施形態５１０に記載の方法。
５１２．対象が、非狭窄性／非穿通性、狭窄性、狭窄性、および穿通性、または孤立性内部穿通性を含む疾患表現型を含んでいると判定されている、実施形態５１０または５１１に記載の方法。
５１３．実施形態１～１１２、１１９～１９９、２０６～２８６、２９３～３７３、３８０～４３３、および４４０～５０６のいずれかに記載の参照抗体と同じヒトＴＬ１Ａの領域に結合する抗体または抗原結合フラグメント。
５１４．配列番号１００３６の重鎖可変領域と、配列番号１００３８の軽鎖可変領域とを含む、参照抗体と同じヒトＴＬ１Ａの領域に結合する抗体または抗原結合フラグメント。
５１５．配列番号１００４０の重鎖可変領域と、配列番号１００４２の軽鎖可変領域とを含む、参照抗体と同じヒトＴＬ１Ａの領域に結合する抗体または抗原結合フラグメント。
５１６．配列番号１００４０の重鎖可変領域と、配列番号１００３８の軽鎖可変領域とを含む、参照抗体と同じヒトＴＬ１Ａの領域に結合する抗体または抗原結合フラグメント。
５１７．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体または抗原結合フラグメントは、
重鎖可変領域であって、
（ａ）配列番号５５３に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号５５４～５６４または５７４～５７７のいずれか１つにより記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および
（ｃ）配列番号５６５～５６８または５７８～５８１のいずれか１つにより記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、
軽鎖可変領域であって、
（ｄ）配列番号５６９または５７０のいずれか１つにより記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号４８８に記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および
（ｆ）配列番号５７１～５７３または５８２～５８５のいずれか１つにより記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域と
を含む抗体または抗原結合フラグメント。
５１８．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体

または抗原結合フラグメントは、
重鎖可変領域であって、
（ａ）配列番号５５３に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号５５９に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および
（ｃ）配列番号５６７に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と
、
軽鎖可変領域であって、
（ｄ）配列番号５６９に記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号４８８に記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および
（ｆ）配列番号５７３のいずれか１つにより記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を
含む軽鎖可変領域と
を含む抗体または抗原結合フラグメント。
５１９．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体
または抗原結合フラグメントは、
重鎖可変領域であって、
（ａ）配列番号５５３に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号５６３に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および
（ｃ）配列番号５６８に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と
、
軽鎖可変領域であって、
（ｄ）配列番号５６９に記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号４８８に記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および
（ｆ）配列番号５７２のいずれか１つにより記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を
含む軽鎖可変領域と
を含む抗体または抗原結合フラグメント。
５２０．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体
または抗原結合フラグメントは、
重鎖可変領域であって、
（ａ）配列番号５５３に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号５５５に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および
（ｃ）配列番号５６６に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と
、
軽鎖可変領域であって、
（ｄ）配列番号５６９に記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号４８８に記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および
（ｆ）配列番号５７２のいずれか１つにより記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を
含む軽鎖可変領域と
を含む抗体または抗原結合フラグメント。
５２１．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体
または抗原結合フラグメントは、
重鎖可変領域であって、
（ａ）配列番号５５３に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号５５８に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および
（ｃ）配列番号５６６に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と
、
軽鎖可変領域であって、
（ｄ）配列番号５６９に記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号４８８に記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および
（ｆ）配列番号５７２のいずれか１つにより記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を
含む軽鎖可変領域と

を含む抗体または抗原結合フラグメント。
５２２．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体または抗原結合フラグメントは、
重鎖可変領域であって、
（ａ）配列番号５５３に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号５６４に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および
（ｃ）配列番号５６８に記載されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、
軽鎖可変領域であって、
（ｄ）配列番号５６９に記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号４８８に記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および
（ｆ）配列番号５７２のいずれか１つにより記載されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域と
を含む抗体または抗原結合フラグメント。
５２３．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体または抗原結合フラグメントは、
（ａ）配列番号４９１、４９３、４９５、４９７、４９９、５０１、５０３、５０５、５０７、５０９、５１１、５１３、５１５、５１７、５１９、５２１、５２３、５２５、５２７、５２９、５３１、５３３、５３５、５３７、５３９、または５４１のいずれか１つからＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、
（ｂ）配列番号４９０、４９２、４９４、４９６、４９８、５００、５０２、５０４、５０６、５０８、５１０、５１２、５１４、５１６、５１８、５２０、５２２、５２４、５２６、５２８、５３０、５３２、５３４、５３６、５３８、または５４０のうちいずれか１つからＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、またはＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域と
を含み、
前記ＣＤＲは、Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、またはＩＭＧＴ方法、あるいはそれらの組合せにより定義される、抗体または抗原結合フラグメント。
５２４．配列番号５４５に記載されるものと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域１を含む、実施形態５１７から５２３のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５２５．配列番号５４６に記載されるものと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域２を含む、実施形態５１７から５２４のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５２６．配列番号５４７または５８６～５８８に記載されるものと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域３を含む、実施形態５１７から５２５のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５２７．配列番号５４８に記載されるものと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域４を含む、実施形態５１７から５２６のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５２８．配列番号５４９に記載されるものと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域１を含む、実施形態５１７から５２７のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５２９．配列番号５５０に記載されるものと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域２を含む、実施形態５１７から５２８のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５３０．配列番号５５１に記載されるものと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域３を含む、実施形態５１７から５２９のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５３１．配列番号５５２に記載されるものと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域４を含む、実施形態５１７から

５３０のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５３２．（ａ）配列番号５４５に記載されるものと少なくとも９０％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域１と、
（ｂ）配列番号５４６に記載されるものと少なくとも９０％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域２と、
（ｃ）配列番号５４７または５８６～５８８に記載されるものと少なくとも９０％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域３と、
（ｄ）配列番号５４８に記載されるものと少なくとも９０％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域４と、
（ｅ）配列番号５４９に記載されるものと少なくとも９０％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域１と、
（ｆ）配列番号５５０に記載されるものと少なくとも９０％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域２と、
（ｇ）配列番号５５１に記載されるものと少なくとも９０％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域３と、
（ｈ）配列番号５５２に記載されるものと少なくとも９０％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域４と
を含む、実施形態５１７から５３１のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５３３．（ａ）配列番号５４５に記載されるものと少なくとも９５％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域１と、
（ｂ）配列番号５４６に記載されるものと少なくとも９５％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域２と、
（ｃ）配列番号５４７または５８６～５８８に記載されるものと少なくとも９５％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域３と、
（ｄ）配列番号５４８に記載されるものと少なくとも９５％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域４と、
（ｅ）配列番号５４９に記載されるものと少なくとも９５％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域１と、
（ｆ）配列番号５５０に記載されるものと少なくとも９５％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域２と、
（ｇ）配列番号５５１に記載されるものと少なくとも９５％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域３と、
（ｈ）配列番号５５２に記載されるものと少なくとも９５％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域４と
を含む、実施形態５３２に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５３４．（ａ）配列番号５４５に記載されるものと少なくとも９７％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域１と、
（ｂ）配列番号５４６に記載されるものと少なくとも９７％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域２と、
（ｃ）配列番号５４７または５８６～５８８に記載されるものと少なくとも９７％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域３と、
（ｄ）配列番号５４８に記載されるものと少なくとも９７％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域４と、
（ｅ）配列番号５４９に記載されるものと少なくとも９７％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域１と、
（ｆ）配列番号５５０に記載されるものと少なくとも９７％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域２と、
（ｇ）配列番号５５１に記載されるものと少なくとも９７％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域３と、

（ｈ）配列番号５５２に記載されるものと少なくとも９７％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域４と
を含む、実施形態５３２に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５３５．（ａ）配列番号５４５に記載されるものと少なくとも９８％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域１と、
（ｂ）配列番号５４６に記載されるものと少なくとも９８％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域２と、
（ｃ）配列番号５４７または５８６～５８８に記載されるものと少なくとも９８％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域３と、
（ｄ）配列番号５４８に記載されるものと少なくとも９８％同一であるヒト重鎖フレームワーク領域４と、
（ｅ）配列番号５４９に記載されるものと少なくとも９８％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域１と、
（ｆ）配列番号５５０に記載されるものと少なくとも９８％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域２と、
（ｇ）配列番号５５１に記載されるものと少なくとも９８％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域３と、
（ｈ）配列番号５５２に記載されるものと少なくとも９８％同一であるヒト軽鎖フレームワーク領域４と
を含む、実施形態５３２に記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５３６．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、
（ａ）配列番号４９１、４９３、４９５、４９７、４９９、５０１、５０３、５０５、５０７、５０９、５１１、５１３、５１５、５１７、５１９、５２１、５２３、５２５、５２７、５２９、５３１、５３３、５３５、５３７、５３９、または５４１のうちいずれか１つに対して少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、
（ｂ）配列番号４９０、４９２、４９４、４９６、４９８、５００、５０２、５０４、５０６、５０８、５１０、５１２、５１４、５１６、５１８、５２０、５２２、５２４、５２６、５２８、５３０、５３２、５３４、５３６、５３８、または５４０のうちいずれか１つに対して少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と
を含む、抗体または抗原結合フラグメント。
５３７．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、
（ａ）配列番号５０３に少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、
（ｂ）配列番号５０２に少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と
を含む抗体または抗原結合フラグメント。
５３８．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、
（ａ）配列番号５１１に少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、
（ｂ）配列番号５１０に少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と
を含む抗体または抗原結合フラグメント。
５３９．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、
（ａ）配列番号４９３に少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、
（ｂ）配列番号４９２に少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と
を含む抗体または抗原結合フラグメント。

５４０．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、
（ａ）配列番号５０１に少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、
（ｂ）配列番号５００に少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と
を含む抗体または抗原結合フラグメント。
５４１．ＴＬ１Ａに特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントであって、
（ａ）配列番号５１５に少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、
（ｂ）配列番号５１４に少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と
を含む抗体または抗原結合フラグメント。
５４２．キメラまたはヒト化である、実施形態５１７から５４１のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５４３．ＩｇＧ抗体である、実施形態５１７から５４１のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５４４．Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ）２、単一ドメイン抗体、単鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）、またはナノボディを含む、実施形態５１７から５４１のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５４５．配列番号５４２または５４３に記載されるようなアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、実施形態５１７から５４４のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５４６．配列番号５４２に記載されるようなアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、実施形態５１７から５４４のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
５４７．配列番号５４４に記載されるようなアミノ酸配列を含む軽鎖定常領域を含む、実施形態５１７から５４４のいずれか１つに記載の抗体または抗原結合フラグメント。
【０１７４】
ある実施形態では、抗体または抗原結合フラグメントは、（ａ）配列番号４９１、４９３、４９５、４９７、４９９、５０１、５０３、５０５、５０７、５０９、５１１、５１３、５１５、５１７、５１９、５２１、５２３、５２５、５２７、５２９、５３１、５３３、５３５、５３７、５３９、または５４１のうちいずれか１つに対して少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、（ｂ）配列番号４９０、４９２、４９４、４９６、４９８、５００、５０２、５０４、５０６、５０８、５１０、５１２、５１４、５１６、５１８、５２０、５２２、５２４、５２６、５２８、５３０、５３２、５３４、５３６、５３８、または５４０のうちいずれか１つに対して少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。
【０１７５】
抗ＴＬ１Ａの抗体が参照抗体の同じ領域に結合するかどうか判定する非限定的な方法は、当技術分野で知られている。例示的な方法は競合アッセイを含む。例えばこの方法は、参照抗体が参照抗体とＴＬ１Ａタンパク質またはその一部との結合と競合可能かどうかを判定する工程、または、参照抗体が参照抗体とＴＬ１Ａタンパク質またはその一部との結合と競合可能かどうかを判定する工程を含む。例示的な方法は、抗ＴＬ１Ａ抗体がＴＬ１Ａと別の抗ＴＬ１Ａ抗体との結合と競合可能かどうかを評価するための表面プラズモン共鳴の使用を含む。場合により、表面プラズモン共鳴は競合アッセイに利用される。
【０１７６】

【表３－１】

表 2A. 抗 TL1A および抗 DR3 抗体、ならびにそれらの部分の非限定的な例

SEQ ID	抗体領域	配列
109	HCDR1	GFTFSTYG
110	HCDR2	ISGTGRTT
111	HCDR3	TKERGDYYYG VFDY
112	LCDR1	QTISSW
113	LCDR2	AAS
114	LCDR3	QQYHRSWT
115	HC 可変	EVQLLESGGG LVQPGKSLRL SCAVSGFTFS TYGMNWVRQA PGKGLEWVSS ISGTGRTTYH ADSVQGRFTV SRDNSKNILY LQMNSLRADD TAVYFCTKER GDYYYGVFDY WGQGTLVTVS S
116	LC 可変	DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQTIS SWLAWYQQTP EKAPKLLIYA ASNLQSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YHRSWTFGQG TKVEIT
117	HCDR1	GFTFSSYW
118	HCDR2	IKEDGSEK
119	HCDR3	AREDYDSYYK YGMDV
120	LCDR1	QSILYSSNNK NY
121	LCDR2	WAS
122	LCDR3	QQYYSTPFT
123	HC 可変	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGFTFS SYWMSWVRQA PGKGLEWVAN IKEDGSEKNY VDSVKGRFTL SSDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARED YDSYYKYGMD VWGQGTAVIV SS
124	LC 可変	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSIL YSSNNKNYLA WYQQKPGQPP KLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVS VYYCQQYYST PFTFGPGTKV DIK
125	HCDR1	GGSFTGFY
126	HCDR2	INHRGNT
127	HCDR3	ASPFYDFWSG SDY
128	LCDR1	QSLVHSDGNT Y
129	LCDR2	KIS
130	LCDR3	MQATQFPLT
131	HC 可変	QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGSFT GFYWSWIRQP PGKGLEWIGE INHRGNTNYN PSLKSRVTMS VDTSKNQFSL NMISVTAADT AMYFCASPFY DFWSGSDYWG QGTLVTVSS
132	LC 可変	DIMLTQTPLT SPVTLGQPAS ISCKSSQSLV HSDGNTYLSW LQQRPGQPPR LLFYKISNRF SGVPDRFSGS GAGTDFTLKI SRVEAEDVGV

【０１７７】

【表３－２】

		YYCMQATQFP LTFGGGTKVE IK
133	HCDR1	GY(X1)F(X2)(X3)YGIS; X1 = P, S, D, Q, N; X2 = T, R; X3 = N, T, Y, H
134	HCDR2	WIS(X1)YNG(X2)(X3)(X4) YA(X5)(X6)(X7)QG; X1 = T, P, S, A; X2 = N, G, V, K, A; X3 = T, K; X4 = H, N; X5 = Q, R; X6 = K, M; X7 = L, H
135	HCDR3	ENYYGSG(X1)(X2)R GGMD(X3); X1 = S, A; X2 = Y, P; X3 = V, A, G
136	HCDR1	GYDFTYYGIS
137	HCDR2	WISTYNGNTH YARMLQG
138	HCDR3	ENYYGSGAYR GGMDV
139	LCDR1	RASQSVSSYL A
140	LCDR2	DASNRAT
141	LCDR3	QQRSNWPWT
142	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYDFT YYGISWVRQA PGQGLEWMGW ISTYNGNTHY ARMLQGRVTM TTDTSTRTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREN YYGSGAYRGG MDVWGQGTTV TVSS
143	LC 可変	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPWTFGQ GTKVEIK
144	HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYDFT YYGISWVRQA PGQGLEWMGW ISTYNGNTHY ARMLQGRVTM TTDTSTRTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREN YYGSGAYRGG MDVWGQGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPE AAGAPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPG
145	LC	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPWTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

【０１７８】

【表３－３】

		DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
146	HCDR1	SRSYYWG
147	HCDR2	SIYYNGRTYY NPSLKS
148	HCDR3	EDYGDYGAFD I
149	LCDR1	RASQGISSAL A
150	LCDR2	DASSLES
151	LCDR3	QQFNSYPLT
152	HC 可変	QLQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSIS SRSYYWGWIR QPPGKGLEWI GSIYYNGRTY YNPSLKSRVT ISVDTSKNQF SLKLSSVTAA DTAVYYCARE DYGDYGAFDI WGQGTMVTVS S
153	LC 可変	AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SALAWYQQKP GKAPKLLIYD ASSLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FNSYPLTFGG GTKVEIK
154	HCDR1	TSNMGVV
155	HCDR2	HILWDDREYSNPALKS
156	HCDR3	MSRNYYGSSYVMDY
157	LCDR1	SASSSVNYMH
158	LCDR2	STSNLAS
159	LCDR3	HQWNNYGT
160	HC 可変	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSNMGVVWIRQPPGK ALEWLAHILWDD REYSNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARM SRNYYGSSYVMD YWGQGTLVTVSS
161	LC 可変	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVNYMHWYQQKPGKAPK LLIYSTSNLASGVP SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQWNNYGTFGQGTKV EIKR
162	HCDR1	LYGMN
163	HCDR1	NYGMN
164	HCDR2	WINTYTGEPTYADDFKG
165	HCDR3	DTAMDYAMAY
166	HCDR3	DYGKYGDYYAMDY
167	LCDR1	KSSQNIVHSDGNTYLE
168	LCDR1	RSSQSIVHSNGNTYLD
169	LCDR2	KVSNRFS
170	LCDR3	FQGSHVPLT
171	HC 可変	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTLYGMNWVRQAPG QGLEWMG WINTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAV YYCAR DTAMDYAMAYWGQGTLVTVSS
172	HC 可変	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTLYGMNWVKQAPG KGLKWMG

【０１７９】

【表３－４】

		WINTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAV YFCAR DTAMDYAMAYWGQGTLVTVSS
173	HC 可変	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPG QGLEWMG WINTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAV YYCAR DYGKYGDYYAMDYWGQGTLVTVSS
174	HC 可変	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPG KGLKWMG WINTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAV YFCAR DYGKYGDYYAMDYWGQGTLVTVSS
175	LC 可変	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQNIVHSDGNTYLEWFQQRP GQSP RRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCF QGSH VPLTFGGGTKVEIKR
176	LC 可変	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQNIVHSDGNTYLEWFQQRP GQSP RRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCF QGSH VPLTFGQGTKVEIKR
177	LC 可変	DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQNIVHSDGNTYLEWYLQKP GQSP QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCF QGSH VPLTFGGGTKVEIKR
178	LC 可変	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCKSSQNIVHSDGNTYLEWYLQK PGQSP KVLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCF QGSH VPLTFGGGTKVEIKR
179	LC 可変	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLDWFQQRP GQSP RRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCF QGSH VPLTFGGGTKVEIKR
180	LC 可変	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLDWFQQRP GQSP RRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCF QGSH VPLTFGQGTKVEIKR
181	LC 可変	DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVHSNGNTYLDWYLQKP GQSP QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCF QGSH VPLTFGGGTKVEIKR
182	LC 可変	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLDWYLQK PGQSP KVLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYFCF QGSH VPLTFGGGTKLEIKR
183	HCDR1	GYTFTSSWMH
184	HCDR2	IHPNSGGT
185	HCDR3	ARGDYYGYVS WFAY
186	LCDR1	QNINVL
187	LCDR2	KAS
188	LCDR3	QQGQSYPYT

【０１８０】

【表３－５】

189	HC 可変	QVQLQQPGSV LVRPGASVKV SCKASGYTFT SSWMHWAKQR PGQGLEWIGE IHPNSGGTNY NEKFKGKATV DTSSSTAYVD LSSLTSEDSA VYYCARGDYY GYVSWFAYWG QGTLVTVSS
190	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SSWMHWARQA PGQGLEWIGE IHPNSGGTNY AQKFQGRATL TVDTSSSTAY MELSRLRSDD TAVYYCARGD YYGYVSWFAY WGQGTLVTVS S
191	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SSWMHWARQA PGQGLEWIGE IHPNSGGTNY AQKFQGRATM TVDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARGD YYGYVSWFAY WGQGTLVTVS S
192	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SSWMHWARQA PGQGLEWIGE IHPNSGGTNY AQKFQGRVTM TVDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARGD YYGYVSWFAY WGQGTLVTVS S
193	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SSWMHWARQA PGQGLEWMGE IHPNSGGTNY AQKFQGRVTM TVDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARGD YYGYVSWFAY WGQGTLVTVS S
194	LC 可変	DIQMNQSPSS LSASLGDTIT ITCHASQNIN VLLSWYQQKP GNIPKLLIYK ASNLHTGVPS RFSGSGSGTG FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GQSYPYTFGG GTKLEIK
195	LC 可変	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYD ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ YDNLPYTFGQ GTKLEIK
196	LC 可変	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQNIN VLLNWYQQKP GKAPKLLIYK ASNLHTGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GQSYPYTFGQ GTKLEIK
197	LC 可変	DIQMNQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQNIN VLLSWYQQKP GKAPKLLIYK ASNLHTGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GQSYPYTFGQ GTKLEIK
198	HCDR1	GYTFTSYDIN
199	HCDR2	WLNPNSGXTG; X = N, Y
200	HCDR3	EVPETAAFEY
201	LCDR1	TSSSSDIGA(X1) (X2)GV(X3); X1 = G, A; X2 = L, S, Q; X3 = H, L
202	LCDR2	GYYNRPS

【０１８１】

【表３－６】

203	LCDR3	QSXDGTLSAL; X = Y, W, F
204	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGNTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
205	LC 可変	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AXXGVXWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSXDGTLSAL FGGGTKLTVL G
206	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGNTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
207	LC 可変	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGLGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
208	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGYTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
209	LC 可変	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGLGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSYDGTLSAL FGGGTKLTVL G
210	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGNTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
211	LC 可変	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AALGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
212	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGNTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
213	LC 可変	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGSGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC

【０１８２】

【表３－７】

		QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
214	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGNTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
215	LC 可変	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGQGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
216	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGNTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
217	LC 可変	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGLGVLWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
218	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGYTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
219	LC 可変	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGLGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
220	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGYTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
221	LC 可変	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGSGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
222	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGYTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
223	LC 可変	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGQGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC

【０１８３】

【表３－８】

		QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
224	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGYTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
225	LC 可変	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGLGVLWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
226	HC 可変	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGYTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
227	LC 可変	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGLGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSFDGTLSAL FGGGTKLTVL G
228	HCDR1	SYFWS
229	HCDR2	YIYYSGNTKYNPSLKS
230	HCDR3	ETGSYYGFDY
231	LCDR1	RASQSINNYLN
232	LCDR2	AASSLQS
233	LCDR3	QQSYSTPRT
234	HC 可変	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYFWSWIRQPPGKGL EWIGYIYYSGNTKYNPSLKSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARETGSYYGFDYWGQGTLVTVSS
235	LC 可変	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINNYLNWYQQRPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPGDFATYYCQQ SYSTPRTFGQGTKLEIK
236	HCDR1	GYYWN
237	HCDR2	EINHAGNTNYNPSLKS
238	HCDR3	GYCRSTTCYFDY
239	LCDR1	RASQSVRSSYLA
240	LCDR2	GASSRAT
241	LCDR3	QQYGSSPT
242	HC 可変	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVHGGSFSGYYWNWIRQPPGK GLEWIGEINHAGNTNYNPSLKSRVTISLDTSKNQFSLTLTSVTAA DTAVYYCARGYCRSTTCYFDYWGQGTLVTVSS
243	LC 可変	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSSPTFGQGTRLEIK
244	HC 可変	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFDIQDTYMHWVKQRPEQ GLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVKATITTDTSSNTAYLQLSSLTS EDTAVYYCSRSGGLPDVWGAGTTVTVSS

【０１８４】

【表３－９】

245	LC 可変	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMYWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WSGNPRTFGGGTKLEIK
246	HCDR1	GFDIQDTYMH
247	HCDR2	RIDPASGHTKYDPKFQV
248	HCDR3	SGGLPDV
249	LCDR1	RASSSVSYMY
250	LCDR2	ATSNLAS
251	LCDR3	QQWSGNPRT
252	HC 可変	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTTDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCSRSGGLPDVWGQGTTVTVSS
253	LC 可変	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTMSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR PWIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WSGNPRTFGGGTKLEIK
254	(CDR-グラフト LC) HC 可変領域	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCSRSGGLPDVWGQGTTVTVSS
255	(CDR-グラフト LC) HC 可変領域	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW SGNPRTFGGGTKLEIK
256	(CDR-グラフト HC) HC 可変領域	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSS
257	(CDR-グラフト HC) LC 可変領域	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WSGNPRTFGGGTKLEIK
258	HC 可変	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFTNYAMSWVRQTPEK RLEWVATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMSSLRS EDTAIYNCARRKDGNYYYAMDYWGQGTSVTVSS
259	HC 可変	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFTNYAMSWVRQTPEK RLEWVATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMSSLRS EDTAIYYCARRKDGNYYYAMDYWGQGTSVTVSS
260	HC 可変	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFTNYAMSWVRQAPGQ RLEWVSTITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRA EDTAVYNCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
261	HC 可変	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFTNYAMSWVRQAPGQ RLEWVSTITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
262	HC 可変	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFTNYAMSWVRQAPGQ RLEWLATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMGSLRA EDMAVYNCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
263	HC 可変	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFTNYAMSWVRQAPGQ RLEWLATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMGSLRA EDMAVYYCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS

【０１８５】

【表３－１０】

264	HC 可変	QVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFTNYAMSWVRQARGQ RLEWVSTITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNSKSTLYMELSSLRSE DTAVYNCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
265	HC 可変	QVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFTNYAMSWVRQARGQ RLEWVSTITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNSKSTLYMELSSLRSE DTAVYYCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
266	HC 可変	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFTNYAMSWVRQAPGK RLEWVSTITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRENAKSTLYLQMNSLRT EDTALYNCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
267	HC 可変	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFTNYAMSWVRQAPGK RLEWVATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRENAKSTLYLQMNSLRT EDTALYYCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
268	HC 可変	EVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTNYAMSWVRQAPG QRLEWVATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNAKSTLHLQMNSL RAEDTAVYNCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
269	HC 可変	EVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTNYAMSWVRQAPG QRLEWVATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNAKSTLHLQMNSL RAEDTAIYYCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
270	HC 可変	EVMLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTNYAMSWVRQAPG QRLEWVATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNAKSTLHLQMNSL RAEDTAVYYCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
271	LC 可変	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFIHWYQQKAG QPPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYY CQQSYEDPWTFGGGTKLEIK
272	LC 可変	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDSYGNSFIHWYQQKPG QPPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTISSLEPEDFAVYYC QQSYEDPWTFGGGTKXEIK
273	LC 可変	DIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDSYGNSFIHWYQQKPG QPPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYEDPWTFGGGTKXEIK
274	LC 可変	DIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASESVDSYGNSFIHWYQQKPG QPPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTISSLEAEDAATYY CQQSYEDPWTFGGGTKXEIK
275	LC 可変	DIVLTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDSYGNSFIHWYQQKPG QPPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYY CQQSYEDPWTFGGGTKXEIK
276	HCDR1	TYGMS
277	HCDR2	WMNTYSGVTTYADDFKG
278	HCDR3	EGYVFDDYYATDY
279	LCDR1	RSSQNIVHSDGNTYLE
280	LCDR2	KVSNRFS
281	LCDR3	FQGSHVPLT
282	HC 可変	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGKG LKWMGWMNTYSGVTTYADDFKGRFAFSLETSASTAYMQIDNL KNEDTATYFCAREGYVFDDYYATDYWGQGTSVTVSS
283	LC 可変	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVHSDGNTYLEWYLQK PGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGI YYCFQGSHVPLTFGAGTKLELK
284	HCDR1	KYDIN

【０１８６】

【表３－１１】

285	HCDR2	WIFPGDGRTDYNEKFKG
286	HCDR3	YGPAMDY
287	LCDR1	RSSQTIVHSNGDTYLD
288	LCDR2	KVSNRFS
289	LCDR3	FQGSHVPYT
290	HC 可変	MGWSWVFLFLLSVTAGVHSQVHLQQSGPELVKPGASVKLSCKA SGYTFTKYDINWVRQRPEQGLEWIGWIFPGDGRTDYNEKFKGK ATLTTDKSSSTAYMEVSRLTSEDSAVYFCARYGPAMDYWGQGT SVTVA S
291	LC 可変	MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSS QTIVHSNGDTYLDWFLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPYTFGGGTKLEIK
484	HCDR1	DTYMH
485	HCDR2	PASGH
486	HCDR3	SGGLPD
487	LCDR1	ASSSVSYMY
488	LCDR2	ATSNLAS
489	LCDR3	GNPRT
490	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW SGNPRTFGGGTKLEIK
491	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSS
492	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW EGNPRTFGGGTKLEIK
493	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
494	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW EGNPRTFGGGTKLEIK

【０１８７】

【表３－１２】

495	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIEPASGHIKYSPKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
496	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW EGNPRTFGGGTKLEIK
497	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIEPASGHIKYSPKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
498	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW EGNPRTFGGGTKLEIK
499	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIEPASGHVKYSPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
500	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW EGNPRTFGGGTKLEIK
501	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIEPASGHVKYDPKFQTRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
502	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW QGNPRTFGGGTKLEIK
503	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHiKYDPKFQkRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS
504	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW QGNPRTFGGGTKLEIK
505	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHvKiDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS

【０１８８】

【表３－１３】

506	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW QGNPRTFGGGTKLEIK
507	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHLKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS
508	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW QGNPRTFGGGTKLEIK
509	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHLKYDPKFQRRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS
510	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW EGNPRTFGGGTKLEIK
511	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHLKYDPKFQNRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDKWGQGTTVTVSS
512	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW EGNPRTFGGGTKLEIK
513	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHLKYDPKFQNRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDKWGQGTTVTVSS
514	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW EGNPRTFGGGTKLEIK
515	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIEPASGHLKYDPKFQERVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDKWGQGTTVTVSS
516	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW EGNPRTFGGGTKLEIK

【０１８９】

【表３－１４】

517	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIEPASGHLKYDPKFQERVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDKWGQGTTVTVSS
518	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW QGNPRTFGGGTKLEIK
519	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHLKYDPKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS
520	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW QGNPRTFGGGTKLEIK
521	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHLKYDPKFQGRVTITRDTSASTVYMELSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS
522	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW SGNPRTFGGGTKLEIK
523	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQGRATITTDTSASTAYLQLSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSS
524	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW SGNPRTFGGGTKLEIK
525	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTSASTAYLQLSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
526	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW SGNPRTFGGGTKLEIK
527	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQGRATITTDTSASTAYLQLSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS

【０１９０】

【表３－１５】

528	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW SGNPRTFGGGTKLEIK
529	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQGRATITTDTSASTAYLQLSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDLWGQGTTVTVSS
530	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCSQW SGNPRTFGGGTKLEIK
531	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQGRATITTDTSASTAYLQLSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
532	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW SGNPRSFGGGTKLEIK
533	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQGRATITTDTSASTAYLQLSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
534	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW SRNPRTFGGGTKLEIK
535	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQGRATITTDTSASTAYLQLSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
536	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW KGNPRTFGGGTKLEIK
537	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQGRATITTDTSASTAYLQLSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
538	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW SGNPRTFGGGTKLEIK

【０１９１】

【表３－１６】

539	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHSKYDPKFQVRATITTDTSASTAYLQLSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
540	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW SGNPRTFGGGTKLEIK
541	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHYKYDPKFQVRATITTDTSASTAYLQLSSL RSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
542	修飾 IgG1-定常領域	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
543	IgG2 定常領域	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPS NTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST FRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
544	Kappa 定常領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
545	HFR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS
546	HFR2	WVRQAPGQGLEWMG
547	HFR3	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC
548	HFR4	WGQGTTVTVSS

【０１９２】

【表３－１７】

549	LFR1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC
550	LFR2	WYQQKPGQAPRLLIY
551	LFR3	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC
552	LFR4	FGGGTKLEIK
553	HCDR1	GFDIQDTYMH
554	HCDR2	RIDPASGHTKYDPKFQV
555	HCDR2	RIEPASGHIKYDPKFQG
556	HCDR2	RIEPASGHIKYSPKFQG
557	HCDR2	RIEPASGHVKYSPKFQV
558	HCDR2	RIEPASGHVKYDPKFQT
559	HCDR2	RIDPASGHIKYDPKFQK
560	HCDR2	RIDPASGHVKIDPKFQV
561	HCDR2	RIDPASGHLKYDPKFQV
562	HCDR2	RIDPASGHLKYDPKFQR
563	HCDR2	RIDPASGHLKYDPKFQN
564	HCDR2	RIEPASGHLKYDPKFQE
565	HCDR3	ARSGGLPDV
566	HCDR3	ARSGGLPDW
567	HCDR3	ARSGGLPDM
568	HCDR3	ARSGGLPDK
569	LCDR1	RASSSVSYMY
570	LCDR1	GASSSVSYMY
571	LCDR3	QQWSGNPRT
572	LCDR3	QQWEGNPRT
573	LCDR3	QQWQGNPRT
574	HCDR2	RIDPASGHLKYDPKFQG

【０１９３】

【表３－１８】

575	HCDR2	RIDPASGHTKYDPKFQG
576	HCDR2	RIDPASGHSKYDPKFQV
577	HCDR2	RIDPASGHYKYDPKFQV
578	HCDR3	ARSGGLPDV
579	HCDR3	ARSGGLPDM
580	HCDR3	ARSGGLPDF
581	HCDR3	ARSGGLPDL
582	LCDR3	SQWSGNPRT
583	LCDR3	QQWSGNPRS
584	LCDR3	QQWSRNPRT
585	LCDR3	QQWKGNPRT
586	HFR3	RATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYC
587	HFR3	RVTITRDTSASTVYMELSSLRSEDTAVYYC
588	HFR3	RVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC
1001	HC 可変	GAAGTTCAGCTGCAACAGTCTGGCGCCGAGCTGGTTAAGCCT GGCGCTTCTGTGAAGCTGAGCTGTACCGCCTCTGGCTTCGACA TCCAAGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGAGGCCTGAGC AGGGACTCGAGTGGATCGGCAGAATTGATCCTGCCAGCGGCC ACACCAAATACGACCCCAAGTTCCAAGTGAAGGCCACCATCA CCACCGACACCAGCAGCAATACCGCCTACCTGCAGCTGAGCA GCCTGACCTCTGAAGATACCGCCGTGTACTACTGCAGCAGAT CTGGCGGACTGCCCGATGTTTGGGGAGCCGGAACAACCGTGA CAGTGTCCAGC
1002	HC 可変	GAGGTTCAACTTCAACAATCGGGGGCCGAGCTGGTTAAGCCC GGCGCTTCTGTAAAATTGTCTTGCACTGCCTCTGGGTTTGACA TCCAAGATACATATATGCATTGGGTGAAACAGCGTCCCGAGC AGGGCTTGGAGTGGATTGGACGTATTGACCCCGCCTCTGGGC ACACGAAATATGATCCTAAGTTCCAGGTTAAAGCGACTATCA CAACGGACACCTCCAGCAATACGGCTTATTTACAGTTATCCTC GCTGACCTCTGAGGATACTGCAGTGTACTACTGCTCTCGCTCT GGTGGTCTGCCAGACGTGTGGGGTGCAGGAACTACAGTTACT GTGTCTTCA
1003	HC 可変	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFDIQDTYMHWVKQRPEQ GLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVKATITTDTSSNTAYLQLSSLTS EDTAVYYCSRSGGLPDVWGAGTTVTVSS
1004	LC 可変	CAAATTGTGCTGTCTCAGAGCCCCGCCATCCTGAGTGCTTCTC CAGGCGAGAAAGTGACCATGACCTGCAGAGCCAGCAGCAGC

【０１９４】

【表３－１９】

		GTGTCCTACATGTACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAGCAGC CCCAAGCCTTGGATCTACGCCACAAGCAATCTGGCCAGCGGC GTGCCCGATAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCAGCTAC AGCCTGACAATCTCTAGAGTGGAAGCCGAGGATGCCGCCACC TACTACTGTCAACAGTGGAGCGGCAACCCCAGAACCTTTGGC GGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
1005	LC 可変	CAAATCGTCCTGTCACAGTCCCCGGCGATCCTTTCTGCTTCAC CAGGAGAGAAGGTAACCATGACATGTCGCGCCTCTTCCTCAG TTTCTTACATGTACTGGTACCAGCAGAAACCAGGATCATCTCC CAAACCCTGGATCTACGCTACATCAAACCTTGCATCTGGCGT GCCAGACCGTTTTTCAGGGTCGGGCTCGGGGACTTCCTATTCA TTAACCATTTCTCGCGTAGAAGCGGAAGACGCCGCCACGTAT TATTGTCAGCAGTGGTCAGGAAATCCGCGCACATTCGGAGGC GGAACGAAATTGGAGATCAAA
1006	LC 可変	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMYWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WSGNPRTFGGGTKLEIK
1007	HCDR1	GGCTTCGACATCCAAGACACCTACATGCAC
1008	HCDR1	GGGTTTGACATCCAAGATACATATATGCAT
1009	HCDR1	GFDIQDTYMH
10010	HCDR2	AGAATTGATCCTGCCAGCGGCCACACCAAATACGACCCCAAG TTCCAAGTG
10011	HCDR2	CGTATTGACCCCGCCTCTGGGCACACGAAATATGATCCTAAG TTCCAGGTT
10012	HCDR2	RIDPASGHTKYDPKFQV
10013	HCDR3	TCTGGCGGACTGCCCGATGTT
10014	HCDR3	TCTGGTGGTCTGCCAGACGTG
10015	HCDR3	SGGLPDV
10016	LCDR1	AGAGCCAGCAGCAGCGTGTCCTACATGTAC
10017	LCDR1	CGCGCCTCTTCCTCAGTTTCTTACATGTAC
10018	LCDR1	RASSSVSYMY
10019	LCDR2	GCCACAAGCAATCTGGCCAGC
10020	LCDR2	GCTACATCAAACCTTGCATCT
10021	LCDR2	ATSNLAS
10022	LCDR3	CAACAGTGGAGCGGCAACCCCAGAACC
10023	LCDR3	CAGCAGTGGTCAGGAAATCCGCGCACA
10024	LCDR3	QQWSGNPRT
10025	HC 可変	CAAGTACAATTAGTCCAGTCGGGTGCCGAGGTAAAAAAACCT GGAGCATCCGTAAAACTGTCTTGCAAAGCATCGGGGTTTGAC ATCCAGGACACCTACATGCACTGGGTGCGTCAAGCTCCAGGA CAGGGATTAGAGTGGATGGGTCGCATCGACCCCGCGAGCGGA CACACGAAATACGACCCTAAATTTCAAGTACGTGTCACGATG ACTACCGACACTAGTACGAGCACTGTTTATATGGAATTGTCCT CGTTACGCTCAGAGGATACGGCAGTCTATTATTGCAGCCGTTC CGGAGGCTTACCCGACGTCTGGGGACAGGGAACTACTGTAAC AGTCAGTAGT
10026	HC 可変	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTTDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCSRSGGLPDVWGQGTTVTVSS

【０１９５】

【表３－２０】

10027	LC 可変	GAGATTGTGTTAACGCAATCACCGGGGACTTTATCGCTGTCG CCGGGGGAGCGCGTTACAATGTCTTGTCGCGCTTCCTCTTCGG TTTCATACATGTATTGGTATCAACAAAAACCGGGACAGGCTC CACGCCCCTGGATTTACGCTACTAGCAATTTGGCCTCGGGCGT TCCCGACCGCTTCAGCGGGTCAGGGAGCGGCACCGATTACAC GTTGACCATCTCTCGTCTGGAACCTGAAGACTTCGCGGTCTAT TACTGTCAACAATGGTCGGGAAATCCCCGTACATTTGGCGGA GGGACGAAGTTGGAAATTAAA
10028	LC 可変	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTMSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR PWIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WSGNPRTFGGGTKLEIK
10029	HCDR1	GGGTTTGACATCCAGGACACCTACATGCAC
10030	HCDR2	CGCATCGACCCCGCGAGCGGACACACGAAATACGACCCTAAA TTTCAAGTA
10031	HCDR3	TCCGGAGGCTTACCCGACGTC
10032	LCDR1	CGCGCTTCCTCTTCGGTTTCATACATGTATTGGTAT
10033	LCDR2	GCTACTAGCAATTTGGCCTCG
10034	LCDR3	CAACAATGGTCGGGAAATCCCCGTACA
10035	LC 可変	CAAGTACAATTAGTCCAGTCGGGTGCCGAGGTAAAAAAACCT GGAGCATCCGTAAAACTGTCTTGCAAAGCATCGGGGTTTGAC ATCCAGGACACCTACATGCACTGGGTGCGTCAAGCTCCAGGA CAGGGATTAGAGTGGATGGGTCGCATCGACCCCGCGAGCGGA CACACGAAATACGACCCTAAATTTCAAGTACGTGTCACGATG ACTCGTGACACTAGTACGAGCACTGTTTATATGGAATTGTCCT CGTTACGCTCAGAGGATACGGCAGTCTATTATTGCAGCCGTTC CGGAGGCTTACCCGACGTCTGGGGACAGGGAACTACTGTAAC AGTCAGTAGT
10036	LC 可変	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCSRSGGLPDVWGQGTTVTVSS
10037	LC 可変	GAGATTGTGTTAACGCAATCACCGGGGACTTTATCGCTGTCG CCGGGGGAGCGCGCGACACTGTCTTGTCGCGCTTCCTCTTCGG TTTCATACATGTATTGGTATCAACAAAAACCGGGACAGGCTC CACGCCTGCTGATTTACGCTACTAGCAATTTGGCCTCGGGCAT CCCCGACCGCTTCAGCGGGTCAGGGAGCGGCACCGATTTTAC GTTGACCATCTCTCGTCTGGAACCTGAAGACTTCGCGGTCTAT TACTGTCAACAATGGTCGGGAAATCCCCGTACATTTGGCGGA GGGACGAAGTTGGAAATTAAA
10038	LC 可変	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW SGNPRTFGGGTKLEIK
10039	HC 可変	CAAGTACAATTAGTCCAGTCGGGTGCCGAGGTAAAAAAACCT GGAGCATCCGTAAAAGTCTCTTGCAAAGCATCGGGGTTTGAC ATCCAGGACACCTACATGCACTGGGTGCGTCAAGCTCCAGGA CAGGGATTAGAGTGGATGGGTCGCATCGACCCCGCGAGCGGA CACACGAAATACGACCCTAAATTTCAAGTACGTGTCACGATG ACTCGTGACACTAGTACGAGCACTGTTTATATGGAATTGTCCT CGTTACGCTCAGAGGATACGGCAGTCTATTATTGCGCACGTTC CGGAGGCTTACCCGACGTCTGGGGACAGGGAACTACTGTAAC AGTCAGTAGT

【０１９６】

【表３－２１】

10040	HC 可変	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSS
10041	HC 可変	GAGATTGTGTTAACGCAATCACCGGGGACTTTATCGCTGTCG CCGGGGGAGCGCGCGACACTGTCTTGTCGCGCTTCCTCTTCGG TTTCATACATGTATTGGTATCAACAAAAACCGGGACAGGCTC CACGCCTGCTGATTTACGCTACTAGCAATTTGGCCTCGGGCGT TCCCGACCGCTTCAGCGGGTCAGGGAGCGGCACCGATTACAC GTTGACCATCTCTCGTCTGGAACCTGAAGACTTCGCGGTCTAT TACTGTCAACAATGGTCGGGAAATCCCCGTACATTTGGCGGA GGGACGAAGTTGGAAATTAAA
10042	HC 可変	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WSGNPRTFGGGTKLEIK
10043	HC 可変	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDKWGQGTTVTVSS
10044	HC 可変	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS
10045	HC 可変	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDQWGQGTTVTVSS
10046	HC 可変	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
10047	LC 可変	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW DGNPRTFGGGTKLEIK
10048	LC 可変	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW EGNPRTFGGGTKLEIK
10049	LC 可変	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW HGNPRTFGGGTKLEIK
10050	LC 可変	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW NGNPRTFGGGTKLEIK
10051	LC 可変	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQW QGNPRTFGGGTKLEIK
10052	HC 可変	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGF$X_1X_2X_3$DTX_4X_5HWVRQ APGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARSGGX_6PDX_7WGQGTTVTVSS X_1 = D, OR E X_2 = I, P, OR V X_3 = G, Q, S, OR V X_4 = F, OR Y X_5 = I, OR M

【０１９７】

【表３－２２】

		X_6 = L, OR M X_7 = E, I, K, L, M, Q, T, V, W, OR Y
10053	LC 可変	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCX$_1$Q WX$_2$X$_3$X$_4$PRTFGGGTKLEIK X_1 = Q, OR N X_2 = D, E, H, N, Q, OR S X_3 = A, OR G X_4 = D, F, K, N, R, S, OR T
10054	HC 可変	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFX$_1$X$_2$X$_3$DTX$_4$X$_5$HWVRQ APGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCSRSGGX$_6$PDX$_7$WGQGTTVTVSS X_1 = D, OR E X_2 = I, P, OR V X_3 = G, Q, S, OR V X_4 = F, OR Y X_5 = I, OR M X_6 = L, OR M X_7 = E, I, K, L, M, Q, T, V, W, OR Y
100100	HCFR1a	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS
100101	HCFR2a	WVRQAPGQGLEWMG
100102	HCFR3a	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCSR
100103	HCFR4a	WGQGTTVTVSS
100104	LCFR1a	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC
100105	LCFR2a	WYQQKPGQAPRLLIY
100106	LCFR3a	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC
100107	LCFR4a	FGGGTKLEIK
100108	HCFR1b	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS
100109	HCFR3b	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
100110	LCFR3b	GVPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYC
100150	HCDR1 A	GFX$_1$X$_2$X$_3$DTX$_4$X$_5$H X_1 = D, OR E X_2 = I, P, OR V X_3 = G, Q, S, OR V X_4 = F, OR Y X_5 = I, OR M
100152	HCDR3 A	SGGX$_1$PDX$_2$ X_1 = L, OR M X_2 = E, I, K, L, M, Q, T, V, W, OR Y
100155	LCDR3 A	X$_1$QWX$_2$X$_3$X$_4$PRT X_1 = Q, OR N X_2 = D, E, H, N, Q, OR S X_3 = A, OR G X_4 = D, F, K, N, R, S, OR T
100200	HCDR1 A1	GFDIGDTFIH
100201	HCDR1 B1	GFDIGDTFMH

【０１９８】

【表３－２３】

100202	HCDR1 C1	GFDIGDTYIH
100203	HCDR1 D1	GFDIGDTYMH
100204	HCDR1 E1	GFDIQDTFIH
100205	HCDR1 F1	GFDIQDTFMH
100206	HCDR1 G1	GFDIQDTYIH
100207	HCDR1 H1	GFDIQDTYMH
100208	HCDR1 I1	GFDISDTFIH
100209	HCDR1 J1	GFDISDTFMH
100210	HCDR1 K1	GFDISDTYIH
100211	HCDR1 L1	GFDISDTYMH
100212	HCDR1 M1	GFDIVDTFIH
100213	HCDR1 N1	GFDIVDTFMH
100214	HCDR1 O1	GFDIVDTYIH
100215	HCDR1 P1	GFDIVDTYMH
100216	HCDR1 Q1	GFDPGDTFIH
100217	HCDR1 R1	GFDPGDTFMH
100218	HCDR1 S1	GFDPGDTYIH
100219	HCDR1 T1	GFDPGDTYMH
100220	HCDR1 U1	GFDPQDTFIH
100221	HCDR1 V1	GFDPQDTFMH
100222	HCDR1 W1	GFDPQDTYIH
100223	HCDR1 X1	GFDPQDTYMH
100224	HCDR1 Y1	GFDPSDTFIH
100225	HCDR1 Z1	GFDPSDTFMH
100226	HCDR1 A2	GFDPSDTYIH
100227	HCDR1 B2	GFDPSDTYMH
100228	HCDR1 C2	GFDPVDTFIH
100229	HCDR1 D2	GFDPVDTFMH
100230	HCDR1 E2	GFDPVDTYIH
100231	HCDR1 F2	GFDPVDTYMH
100232	HCDR1 G2	GFDVGDTFIH
100233	HCDR1 H2	GFDVGDTFMH
100234	HCDR1 I2	GFDVGDTYIH
100235	HCDR1 J2	GFDVGDTYMH
100236	HCDR1 K2	GFDVQDTFIH
100237	HCDR1 L2	GFDVQDTFMH
100238	HCDR1 M2	GFDVQDTYIH
100239	HCDR1 N2	GFDVQDTYMH
100240	HCDR1 O2	GFDVSDTFIH
100241	HCDR1 P2	GFDVSDTFMH
100242	HCDR1 Q2	GFDVSDTYIH
100243	HCDR1 R2	GFDVSDTYMH
100244	HCDR1 S2	GFDVVDTFIH
100245	HCDR1 T2	GFDVVDTFMH
100246	HCDR1 U2	GFDVVDTYIH
100247	HCDR1 V2	GFDVVDTYMH
100248	HCDR1 W2	GFEIGDTFIH
100249	HCDR1 X2	GFEIGDTFMH

【０１９９】

【表３－２４】

100250	HCDR1 Y2	GFEIGDTYIH
100251	HCDR1 Z2	GFEIGDTYMH
100252	HCDR1 A3	GFEIQDTFIH
100253	HCDR1 B3	GFEIQDTFMH
100254	HCDR1 C3	GFEIQDTYIH
100255	HCDR1 D3	GFEIQDTYMH
100256	HCDR1 E3	GFEISDTFIH
100257	HCDR1 F3	GFEISDTFMH
100258	HCDR1 G3	GFEISDTYIH
100259	HCDR1 H3	GFEISDTYMH
100260	HCDR1 I3	GFEIVDTFIH
100261	HCDR1 J3	GFEIVDTFMH
100262	HCDR1 K3	GFEIVDTYIH
100263	HCDR1 L3	GFEIVDTYMH
100264	HCDR1 M3	GFEPGDTFIH
100265	HCDR1 N3	GFEPGDTFMH
100266	HCDR1 O3	GFEPGDTYIH
100267	HCDR1 P3	GFEPGDTYMH
100268	HCDR1 Q3	GFEPQDTFIH
100269	HCDR1 R3	GFEPQDTFMH
100270	HCDR1 S3	GFEPQDTYIH
100271	HCDR1 T3	GFEPQDTYMH
100272	HCDR1 U3	GFEPSDTFIH
100273	HCDR1 V3	GFEPSDTFMH
100274	HCDR1 W3	GFEPSDTYIH
100275	HCDR1 X3	GFEPSDTYMH
100276	HCDR1 Y3	GFEPVDTFIH
100277	HCDR1 Z3	GFEPVDTFMH
100278	HCDR1 A4	GFEPVDTYIH
100279	HCDR1 B4	GFEPVDTYMH
100280	HCDR1 C4	GFEVGDTFIH
100281	HCDR1 D4	GFEVGDTFMH
100282	HCDR1 E4	GFEVGDTYIH
100283	HCDR1 F4	GFEVGDTYMH
100284	HCDR1 G4	GFEVQDTFIH
100285	HCDR1 H4	GFEVQDTFMH
100286	HCDR1 I4	GFEVQDTYIH
100287	HCDR1 J4	GFEVQDTYMH
100288	HCDR1 K4	GFEVSDTFIH
100289	HCDR1 L4	GFEVSDTFMH
100290	HCDR1 M4	GFEVSDTYIH
100291	HCDR1 N4	GFEVSDTYMH
100292	HCDR1 O4	GFEVVDTFIH
100293	HCDR1 P4	GFEVVDTFMH
100294	HCDR1 Q4	GFEVVDTYIH
100295	HCDR1 R4	GFEVVDTYMH
100296	HCDR3 A1	SGGLPDE
100297	HCDR3 B1	SGGLPDI

【０２００】

【表３－２５】

100298	HCDR3 C1	SGGLPDK
100299	HCDR3 D1	SGGLPDL
100300	HCDR3 E1	SGGLPDM
100301	HCDR3 F1	SGGLPDQ
100302	HCDR3 G1	SGGLPDT
100303	HCDR3 H1	SGGLPDW
100304	HCDR3 I1	SGGLPDY
100305	HCDR3 J1	SGGMPDE
100306	HCDR3 K1	SGGMPDI
100307	HCDR3 L1	SGGMPDK
100308	HCDR3 M1	SGGMPDL
100309	HCDR3 N1	SGGMPDM
100310	HCDR3 O1	SGGMPDQ
100311	HCDR3 P1	SGGMPDT
100312	HCDR3 Q1	SGGMPDV
100313	HCDR3 R1	SGGMPDW
100314	HCDR3 S1	SGGMPDY
100315	LCDR3 A1	QQWDADPRT
100316	LCDR3 B1	QQWDAFPRT
100317	LCDR3C1	QQWDAKPRT
100318	LCDR3 D1	QQWDANPRT
100319	LCDR3 E1	QQWDARPRT
100320	LCDR3 F1	QQWDASPRT
100321	LCDR3 G1	QQWDATPRT
100322	LCDR3 H1	QQWDGDPRT
100323	LCDR3 I1	QQWDGFPRT
100324	LCDR3 J1	QQWDGKPRT
100325	LCDR3 K1	QQWDGNPRT
100326	LCDR3 L1	QQWDGRPRT
100327	LCDR3 M1	QQWDGSPRT
100328	LCDR3 N1	QQWDGTPRT
100329	LCDR3 O1	QQWEADPRT
100330	LCDR3 P1	QQWEAFPRT
100331	LCDR3 Q1	QQWEAKPRT
100332	LCDR3 R1	QQWEANPRT
100333	LCDR3 S1	QQWEARPRT
100334	LCDR3 T1	QQWEASPRT
100335	LCDR3 U1	QQWEATPRT
100336	LCDR3 V1	QQWEGDPRT
100337	LCDR3 W1	QQWEGFPRT
100338	LCDR3 X1	QQWEGKPRT
100339	LCDR3 Y1	QQWEGNPRT
100340	LCDR3 Z1	QQWEGRPRT
100341	LCDR3 A2	QQWEGSPRT
100342	LCDR3 B2	QQWEGTPRT
100343	LCDR3 C2	QQWHADPRT
100344	LCDR3 D2	QQWHAFPRT
100345	LCDR3 E2	QQWHAKPRT

【０２０１】

【表３－２６】

100346	LCDR3 F2	QQWHANPRT
100347	LCDR3 G2	QQWHARPRT
100348	LCDR3 H2	QQWHASPRT
100349	LCDR3 I2	QQWHATPRT
100350	LCDR3 J2	QQWHGDPRT
100351	LCDR3 K2	QQWHGFPRT
100352	LCDR3 L2	QQWHGKPRT
100353	LCDR3 M2	QQWHGNPRT
100354	LCDR3 N2	QQWHGRPRT
100355	LCDR3 O2	QQWHGSPRT
100356	LCDR3 P2	QQWHGTPRT
100357	LCDR3 Q2	QQWNADPRT
100358	LCDR3 R2	QQWNAFPRT
100359	LCDR3 S2	QQWNAKPRT
100360	LCDR3 T2	QQWNANPRT
100361	LCDR3 U2	QQWNARPRT
100362	LCDR3 V2	QQWNASPRT
100363	LCDR3 W2	QQWNATPRT
364100	LCDR3 X2	QQWNGDPRT
100365	LCDR3 Y2	QQWNGFPRT
100366	LCDR3 Z2	QQWNGKPRT
100367	LCDR3 A3	QQWNGNPRT
100368	LCDR3 B3	QQWNGRPRT
100369	LCDR3 C3	QQWNGSPRT
100370	LCDR3 D3	QQWNGTPRT
100371	LCDR3 E3	QQWQADPRT
100372	LCDR3 F3	QQWQAFPRT
100373	LCDR3 G3	QQWQAKPRT
100374	LCDR3 H3	QQWQANPRT
100375	LCDR3 I3	QQWQARPRT
100376	LCDR3 J3	QQWQASPRT
100377	LCDR3 K3	QQWQATPRT
100378	LCDR3 L3	QQWQGDPRT
100379	LCDR3 M3	QQWQGFPRT
100380	LCDR3 N3	QQWQGKPRT
100381	LCDR3 O3	QQWQGNPRT
100382	LCDR3 P3	QQWQGRPRT
100383	LCDR3 Q3	QQWQGSPRT
100384	LCDR3 R3	QQWQGTPRT
100385	LCDR3 S3	QQWSADPRT
100386	LCDR3 T3	QQWSAFPRT
100387	LCDR3 U3	QQWSAKPRT
100388	LCDR3 V3	QQWSANPRT
100389	LCDR3 W3	QQWSARPRT
100390	LCDR3 X3	QQWSASPRT
100391	LCDR3 Y3	QQWSATPRT
100392	LCDR3 Z3	QQWSGDPRT
100393	LCDR3 A4	QQWSGFPRT

【０２０２】

【表３－２７】

100394	LCDR3 B4	QQWSGKPRT
100395	LCDR3 C4	QQWSGNPRT
100396	LCDR3 D4	QQWSGRPRT
100397	LCDR3 E4	QQWSGSPRT
100398	LCDR3 F4	QQWSGTPRT
100399	LCDR3 G4	QQWDADPRT
100400	LCDR3 H4	NQWDAFPRT
100401	LCDR3 I4	NQWDAKPRT
100402	LCDR3 J4	NQWDANPRT
100403	LCDR3 K4	NQWDARPRT
100404	LCDR3 L4	NQWDASPRT
100405	LCDR3 M4	NQWDATPRT
100406	LCDR3 N4	NQWDGDPRT
100407	LCDR3 O4	NQWDGFPRT
100408	LCDR3 P4	NQWDGKPRT
100409	LCDR3 Q4	NQWDGNPRT
100410	LCDR3 R4	NQWDGRPRT
100411	LCDR3 S4	NQWDGSPRT
100412	LCDR3 T4	NQWDGTPRT
100413	LCDR3 U4	NQWEADPRT
100414	LCDR3 V4	NQWEAFPRT
100415	LCDR3 W4	NQWEAKPRT
100416	LCDR3 X4	NQWEANPRT
100417	LCDR3 Y4	NQWEARPRT
100418	LCDR3 Z4	NQWEASPRT
100419	LCDR3 A5	NQWEATPRT
100420	LCDR3 B5	NQWEGDPRT
100421	LCDR3 C5	NQWEGFPRT
100422	LCDR3 D5	NQWEGKPRT
100423	LCDR3 E5	NQWEGNPRT
100424	LCDR3 F5	NQWEGRPRT
100425	LCDR3 G5	NQWEGSPRT
100426	LCDR3 H5	NQWEGTPRT
100427	LCDR3 I5	NQWHADPRT
100428	LCDR3 J5	NQWHAFPRT
100429	LCDR3 K5	NQWHAKPRT
100430	LCDR3 L5	NQWHANPRT
100431	LCDR3 M5	NQWHARPRT
100432	LCDR3 N5	NQWHASPRT
100433	LCDR3 O5	NQWHATPRT
100434	LCDR3 P5	NQWHGDPRT
100435	LCDR3 Q5	NQWHGFPRT
100436	LCDR3 R5	NQWHGKPRT
100437	LCDR3 S5	NQWHGNPRT
100438	LCDR3 T5	NQWHGRPRT
100439	LCDR3 U5	NQWHGSPRT
100440	LCDR3 V5	NQWHGTPRT
100441	LCDR3 W5	NQWNADPRT

【０２０３】

【表３－２８】

100442	LCDR3 X5	NQWNAFPRT
100443	LCDR3 Y5	NQWNAKPRT
100444	LCDR3 Z5	NQWNANPRT
100445	LCDR3 A6	NQWNARPRT
100446	LCDR3 B6	NQWNASPRT
100447	LCDR3 C6	NQWNATPRT
100448	LCDR3 D6	NQWNGDPRT
100449	LCDR3 E6	NQWNGFPRT
100450	LCDR3 F6	NQWNGKPRT
100451	LCDR3 G6	NQWNGNPRT
100452	LCDR3 H6	NQWNGRPRT
100453	LCDR3 I6	NQWNGSPRT
100454	LCDR3 J6	NQWNGTPRT
100455	LCDR3 K6	NQWQADPRT
100456	LCDR3 L6	NQWQAFPRT
100457	LCDR3 M6	NQWQAKPRT
100458	LCDR3 N6	NQWQANPRT
100459	LCDR3 O6	NQWQARPRT
100460	LCDR3 P6	NQWQASPRT
100461	LCDR3 Q6	NQWQATPRT
100462	LCDR3 R6	NQWQGDPRT
100463	LCDR3 S6	NQWQGFPRT
100464	LCDR3 T6	NQWQGKPRT
100465	LCDR3 U6	NQWQGNPRT
100466	LCDR3 V6	NQWQGRPRT
100467	LCDR3 W6	NQWQGSPRT
100468	LCDR3 X6	NQWQGTPRT
100469	LCDR3 Y6	NQWSADPRT
100470	LCDR3 Z6	NQWSAFPRT
100471	LCDR3 A7	NQWSAKPRT
100472	LCDR3 B7	NQWSANPRT
100473	LCDR3 C7	NQWSARPRT
100474	LCDR3 D7	NQWSASPRT
100475	LCDR3 E7	NQWSATPRT
100476	LCDR3 F7	NQWSGDPRT
100477	LCDR3 G7	NQWSGFPRT
100478	LCDR3 H7	NQWSGKPRT
100479	LCDR3 I7	NQWSGNPRT
100480	LCDR3 J7	NQWSGRPRT
100481	LCDR3 K7	NQWSGSPRT
100482	LCDR3 L7	NQWSGTPRT

【０２０４】

【表４－１】

表 2B. 抗 TL1A および抗 DR3 抗体の非限定的な例

抗体の名称	HC 可変ドメイン (SEQ ID NO)	LC 可変ドメイン (SEQ ID NO)
A100	115	116
A101	123	124
A102	131	132
A103	142	143
A104	152	153
A105	160	161
A106	171	175
A107	171	176
A108	171	177
A109	171	178
A110	171	179
A111	171	180
A112	171	181
A113	171	182
A114	172	175
A115	172	176
A116	172	177
A117	172	178
A118	172	179
A119	172	180
A120	172	181
A121	172	182
A122	173	175
A123	173	176
A124	173	177
A125	173	178
A126	173	179
A127	173	180
A128	173	181
A129	173	182
A130	174	175
A131	174	176
A132	174	177
A133	174	178
A134	174	179
A135	174	180
A136	174	181
A137	174	182
A138	189	194
A139	189	195
A140	189	196
A141	189	197
A142	190	194
A143	190	195

抗体の名称	HC 可変ドメイン (SEQ ID NO)	LC 可変ドメイン (SEQ ID NO)
A144	190	196
A145	190	197
A146	191	194
A147	191	195
A148	191	196
A149	191	197
A150	192	194
A151	192	195
A152	192	196
A153	192	197
A154	193	194
A155	193	195
A156	193	196
A157	193	197
A158	204	205
A159	206	207
A160	208	209
A161	210	211
A162	212	213
A163	214	215
A164	216	217
A165	218	219
A166	220	221
A167	222	223
A168	224	225
A169	226	227
A170	234	235
A171	242	243
A172	244	245
A173	252	253
A174	254	255
A175	256	257
A176	282	283
A177	290	291
A178	258	271
A179	258	272
A180	258	273
A181	258	274
A182	258	275
A183	259	271
A184	259	272
A185	259	273
A186	259	274
A187	259	275

【０２０５】

【表４－２】

抗体の名称	HC 可変ドメイン (SEQ ID NO)	LC 可変ドメイン (SEQ ID NO)
A188	260	271
A189	260	272
A190	260	273
A191	260	274
A192	260	275
A193	261	271
A194	261	272
A195	261	273
A196	261	274
A197	261	275
A198	262	271
A199	262	272
A200	262	273
A201	262	274
A202	262	275
A203	263	271
A204	263	272
A205	263	273
A206	263	274
A207	263	275
A208	264	271
A209	264	272
A210	264	273
A211	264	274
A212	264	275
A213	265	271
A214	265	272
A215	265	273
A216	265	274
A217	265	275
A218	266	271
A219	266	272
A220	266	273
A221	266	274
A222	266	275
A223	267	271
A224	267	272
A225	267	273
A226	267	274
A227	267	275
A228	268	271
A229	268	272
A230	268	273
A231	268	274
A232	268	275
A233	269	271
A234	269	272
A235	269	273
A236	269	274
A237	269	275
A238	270	271
A239	270	272
A240	270	273
A241	270	274
A242	270	275

【０２０６】

投与量および投与経路

一般に、本明細書で開示される方法は、経口投与により治療薬を投与する工程を含む。しかし、いくつかの例では、方法は、腹腔内注射により治療薬を投与する工程を含む。いくつかの例では、方法は、肛門坐剤の形態の治療薬を投与する工程を含む。いくつかの例では、方法は、静脈内（「ｉ．ｖ．」）投与により治療薬を投与する工程を含む。本明細書で開示される治療薬を、他の経路、例えば、皮下注射、筋肉内注射、皮内注射、経皮的注射、経皮投与、鼻腔内投与、リンパ内注射、直腸内投与、胃内投与、または他の適切な非経口投与により投与することもできると考えられる。いくつかの実施形態では、損傷また

は炎症の部位により近い局所送達のための経路は、全身的経路よりも好ましい。治療薬を投与する経路、投与量、時点、および期間は調節されてもよい。いくつかの実施形態では、治療薬の投与は、疾患または疾病の急性症状と慢性症状のいずれか、あるいはその両方の発症前、もしくは発症後である。

【０２０７】

本明細書で開示される疾患または疾病を予防または処置する治療薬の有効な用量および投与量は、疾患または疾病、もしくは疾患または疾病の症状に関連する観察された有益な応答によって定義される。有益な応答は、疾患または疾病、あるいは疾患または疾病の症状（例えば、下痢、直腸出血、体重減少の軽減、および腸病変あるいは狭窄の大きさまたは数、線維症あるいは線維化の軽減、線維狭窄の軽減、炎症の軽減）を予防、緩和、抑止、または治癒することを含む。いくつかの実施形態では、有益な応答は、対象の、バイオマーカー、トランスクリプトームリスクプロファイル（ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｏｍｉｃ　ｒｉｓｋ　ｐｒｏｆｉｌｅ）、または腸内マイクロバイオームの存在、レベル、あるいは活性における測定可能な改善を検出することによって測定され得る。「改善」とは、本明細書で使用されるように、正常な個体（例えば、疾患または疾病に苦しんでいない個体）で観察される存在、レベル、または活性へと、存在、レベル、または活性をシフトさせることを指す。治療薬が、治療上有効ではなく、疾患または疾病、あるいは疾患または疾病の症状の十分な緩和をもたらさない例では、投与の投与量および／または経路が変更される場合があるか、あるいは、治療薬とともに追加の薬剤が対象に投与される場合がある。いくつかの実施形態では、患者において治療薬のレジメンが開始されると、その患者は第２の処置レジメンをやめる（例えば、段階的な用量減少）。

【０２０８】

対象に投与される適切な用量および投与量は、限定されないが、特定の治療薬、疾患状態および重症度、処置を必要とする対象の独自性（例えば、体重、性別、年齢）を含む要因によって決定され、および、例えば、投与されている特定の薬剤、投与経路、処置されている疾病、ならびに処置されている対象または宿主を含む、症例を取りまく特定の環境に応じて決定され得る。しかし、一般的に、ヒト成人の処置に使用される投与量は通常、１日当たり０．０１ｍｇ～５０００ｍｇの範囲である。一態様では、成人の処置に利用される投与量は、約１ｍｇ／日～約１０００ｍｇ／日である。１つの実施形態では、所望の投与量は、単回投与で、または同時に（あるいは短時間にわたり）投与される分割用量で、または適切な間隔（例えば１日に２回、３回、４回、あるいはそれ以上の下位投与量）で、好都合に提供される。治療薬の経口送達のための有効量の非限定的な例としては、１日当たり体重の約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、好ましくは、１日当たり体重の約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇが挙げられる。他の例では、経口送達の投与量の有効な量は、活物質の１日当たり体重の約１ｍｇ／ｋｇおよび約１０ｍｇ／ｋｇである。治療薬の静脈内投与のための有効な投与量の非限定的な例は、約０．０１～１００ｐｍｏｌ／ｋｇ体重／分の速度を含む。いくつかの実施形態では、剤形中の有効成分の毎日の投与量または量は、個々の処置レジメンに関する多くの変数に基づいて、本明細書に示される範囲より少なくなるか、または高くなる。様々な実施形態では、１日量と単位用量は、限定されないが、使用される治療薬の活性、処置される疾患または疾病、投与の様式、個々の対象の要件、処置されている疾患または疾病の重症度、および主治医の判断を含む、多くの変数に依存して変更される。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、治療薬の投与は、１時間おき、２時間おき、３時間おき、４時間おき、５時間おき、６時間おき、７時間おき、８時間おき、９時間おき、１０時間おき、１１時間おき、１２時間おき、１３時間おき、１４時間おき、１５時間おき、１６時間おき、１７時間おき、１８時間おき、１９時間おき、２０時間おき、２１時間おき、２２時間おき、２３時間おき、１日おき、２日おき、３日おき、４日おき、５日おき、６日おき、７日おき、８日おき、９日おき、１０日おき、１１日おき、１２日おき、１３日おき、１４日おき、１５日おき、１カ月おき、２カ月おき、３カ月おき、４カ月おき、５カ月

おき、６カ月おき、７カ月おき、８カ月おき、９カ月おき、１０カ月おき、１１カ月おき、１年おき、２年おき、３年おき、４年おき、または５年おき、または１０年おきである。有効な投与量の範囲は、対象の処置に対する応答に基づいて調節されることがある。いくつかの投与経路は、他の経路よりも高濃度の有効な量の治療薬を必要とする。

【０２１０】

患者の状態が改善されないある実施形態では、患者の疾患あるいは疾病の症状を改善、またはその他の方法で抑制もしくは制限するために、医師の裁量により治療薬の投与は、慢性的に、つまり、患者の生存時間全体を含む長時間にわたり、投与される。患者の状況が改善するある実施形態では、投与される治療薬の投与量は、一時的に減らされるか、一定時間にわたり一時的に停止されてもよい（すなわち「休薬期間」）。特定の実施形態では、休薬期間の長さは、ほんの一例として、２日、３日、４日、５日、６日、７日、１０日、１２日、１５日、２０日、２８日、または２８日以上を含む、２日から１年の間である。休薬期間中の用量減少は、ほんの一例として、１０％～１００％であり、ほんの一例として、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、および１００％を含む。ある実施形態では、投与されている薬物の投与量は、一時的に減らされるか、または一定時間にわたり一時的に停止されてもよい（すなわち「薬物転用」）。特定の実施形態では、薬物転用の長さは、ほんの一例として、２日、３日、４日、５日、６日、７日、１０日、１２日、１５日、２０日、または２８日間以上を含む、２日間～１年間の間である。薬物転用中の投与量の減少は、ほんの一例として１０％～１００％であり、例えば、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、および１００％が挙げられる。適切な期間の経過後、場合によっては正常な投薬スケジュールに戻される。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、いったん患者の症状が改善すると、必要に応じて維持量が投与される。その後、特定の実施形態では、投与の用量あるいは頻度、またはその両方は、症状に応じて、疾患、障害、または疾病の改善が保持されるレベルまで減少される。しかし、ある実施形態では、患者は、症状の再発時に長期間にわたり間欠的な処置を必要とする。

【０２１２】

こうした治療レジメンの毒性と治療の有効性は、限定されないが、ＬＤ５０とＥＤ５０の決定を含む、細胞培養または実験動物における標準的な製薬手順によって決定される。毒性と治療効果との用量比は治療指数であり、これはＬＤ５０とＥＤ５０との比として表される。ある実施形態では、細胞培養アッセイと動物試験から得たデータは、ヒトを含む哺乳動物に使用するための治療上有効な１日量の範囲および／または治療上有効な単位用量を製剤化するのに使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される治療薬の１日量は、毒性が最小限のＥＤ５０を含む血中濃度の範囲内にある。ある実施形態では、１日量の範囲および／または単位用量は、使用される剤形および利用される投与経路に応じて、この範囲内で変動する。

【０２１３】

追加の治療薬

治療薬は、単独で、または追加の治療薬と組み合わせて使用されてもよい。治療薬は、一緒にまたは順次に投与されてもよい。併用療法は、同じ日に投与されてもよいし、１以上の日数、数週間、数か月、または数年の間隔をあけて投与されてもよい。場合によっては、対象が一次治療、例えば、ＴＮＦ阻害剤に応答しないと決定される場合、本明細書で提供される治療薬が投与される。そのような決定は、一次治療による処置を行い、疾患状態をモニタリングし、および／または対象が一次治療に応答しないという診断的決定をなすことにより、行うことができる。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は抗ＴＮＦ治療薬、例えば、抗ＴＮＦα治療薬を含む。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、抗ＴＮＦ治療薬に対する二次治療を含む。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、免疫抑制剤、または免疫系の強度を抑制するか、あるいは減少させる薬物のクラスを含む。いくつかの実施形態では、免疫抑制剤は抗体である。免疫抑制剤治療薬の非限定的な例としては、ＳＴＥＬＡＲＡ（登録商標）（ウステキヌマブ）アザチオプリン（ＡＺＡ）、６－メルカプトプリン（６－ＭＰ）、メトトレキセート、シクロスポリンＡ．（ＣｓＡ）が挙げられる。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、選択的抗炎症薬、または身体中の炎症促進性分子を特異的に標的とする薬物のクラスを含む。いくつかの実施形態では、抗炎症薬は抗体を含む。いくつかの実施形態では、抗炎症薬は小分子を含む。抗炎症薬の非限定的な例としては、ＥＮＴＹＶＩＯ（ベドリズマブ）、コルチコステロイド、アミノサリチル酸、メサラミン、バルサラジド（Ｃｏｌａｚａｌ）、およびオルサラジン（Ｄｉｐｅｎｔｕｍ）が挙げられる。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は幹細胞治療薬を含む。幹細胞治療薬は、胚性幹細胞または体性幹細胞であってもよい。前記幹細胞は、ドナー（同種異系）から単離されるか、または対象（自己由来）から単離されてもよい。幹細胞は、拡大した脂肪由来の幹細胞（ｅＡＳＣ）、造血幹細胞（ＨＳＣ）、間葉系幹（間質性）細胞（ＭＳＣ）、または対象の細胞に由来した人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）であってもよい。いくつかの実施形態では、治療薬は、Ｃｘ６０１／Ａｌｏｆｉｓｅｌ（登録商標）（ダルバドストロセル）を含む。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は小分子を含む。小分子は、炎症性疾患または炎症性疾病、あるいは線維狭窄性疾患または線維性疾患を処置するために使用されてもよい。小分子の非限定的な例としては、Ｏｔｅｚｌａ（登録商標）（アプレミラスト）、アリカホルセン、またはオザニモド（ＲＰＣ－１０６３）が挙げられる。

【０２１８】

追加の治療薬は抗真菌剤を含んでもよい。いくつかの例では、抗真菌剤は、真菌の増殖を阻害する活性薬剤を含む。いくつかの例では、抗真菌剤は、真菌を死滅させる活性薬剤を含む。いくつかの実施形態では、抗真菌剤は、ポリエン、アゾール、エキノカンディン、フルシトシン、アリルアミン、トルナフテート、またはグリセオフルビン、あるいはそれらの組み合わせを含む。他の実施形態では、アゾールは、トリアゾール、イミダゾール、クロトリマゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール、テルコナゾール、オキシコナゾール、ミコナゾール、エコナゾール、チオコナゾール、ボリコナゾール、フルコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール、プラミコナゾール、ラブコナゾール、またはポサコナゾールを含む。他のいくつかの実施形態では、ポリエンは、アムホテリシンＢ、ナイスタチン、またはナタマイシンを含む。さらに他の実施形態では、エキノカンディンは、カスポファンギン、アニデュラファンギン、またはミカファンギンを含む。様々な他の実施形態では、アリルアミンは、ナフチフィンまたはテルビナフィンを含む。

【０２１９】

追加の治療薬は、治療標的のアゴニストまたはアンタゴニストを含んでいてもよい。非限定的な治療標的としては、ミトゲン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ４（ＭＡＰ４Ｋ４）、プロスタグランジンＥ受容体４（ＰＴＧＥＲ４）、インターロイキン１８受容体１（ＩＬ１８Ｒ１）、インターロイキン１８受容体アクセサリータンパク質（ＩＬ１８ＲＡＰ）、アデニル酸シクラーゼ７（ＡＤＣＹ７）、Ｂリンパ系チロシンキナーゼ（ＢＬＫ）、Ｇタンパク質共役型受容体６５（ＧＰＲ６５）、Ｓｐｒｏｕｔｙ関連ＥＶＨ１ドメイン含有タンパク質２（Ｓｐｒｏｕｔｙ Ｒｅｌａｔｅｄ ＥＶＨ１ Ｄｏｍａｉｎ Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ２ （ＳＰＲＥＤ２））（ＳＰＲＥＤ２）、および、Ｓｒｃキナーゼ関連リン酸化タンパク質２（ＳＫＡＰ２）などが挙げられる。ＭＡＰ４Ｋ４

モジュレーターの非限定的な例としては、ＧＮＥ－２２０およびＰＦ－６２６０９３３が挙げられる。ＰＴＧＥＲ４モジュレーターの非限定的な例としては、グラピプラント（ＣＪ－０２３，４２３）、ＯＮＯ－ＡＥ３－２０８、ＧＷ６２７３６８Ｘ、ＡＨ２３８４８、ＯＮＯ－ＡＥ２－２２７、ＯＮＯ－ＡＥ１－７３４、ＡＧＮ２０５２０３、リベンプロスト（ＯＮＯ－４８１９）、ＣＪ－０２３，４２３、およびＢＧＣ２０－１５３１が挙げられる。ＰＦＫＦＢ３の例示的なモジュレーターとしては、限定されないが、３－（３－ピリジニル）－１－（４－ピリジニル）－２－プロペン－１－オン（３ＰＯ）、１－（４－ピリジニル）－３－（２－キノリニル）－２－プロペン－１－オン（ＰＦＫ１５）、５－トリアゾロ－２－アリールピリダジノン、１２５　１－（３－ピリジニル）－３－（２－キノリニル）－２－プロペン－１－オン（ＰＱＰ）、１２６　５，６，７，８－テトラヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）クロメン－４－オン（Ｎ４Ａ）、および、７，８－ジヒドロキシ－３－（４－ヒドロキシフェニル）クロメン－４－オン（ＹＮ１）が挙げられる。ＡＤＣＹ７の非限定的なモジュレーターとしては、フォルスコリンおよびコルフォルシンダロペートが挙げられる。ＧＰＲ６５モジュレーターの非限定的な例としては、ＢＴＢ０９０８９（３－［（２，４－ジクロロフェニル）メチルスルファニル］－１，６－ジメチルピリダジノ［４，５－ｅ］［１，３，４］チアジアジン－５－オン）およびＺＩＮＣ６２６７８６９６が挙げられる。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、治療薬は、ヤヌスキナーゼ１（ＪＡＫ１）のアゴニストを含む。ＪＡＫ１阻害剤の非限定的な例としては、ルキソリチニブ（ＩＮＣＢ０１８４２４）、Ｓ－ルキソリチニブ（ＩＮＣＢ０１８４２４）、バリシチニブ（ＬＹ３００９１０４、ＩＮＣＢ０２８０５０）、フィルゴチニブ（ＧＬＰＧ０６３４）、モメロチニブ（ＣＹＴ３８７）、セルデュラチニブ（Ｃｅｒｄｕｌａｔｉｎｉｂ）（ＰＲＴ０６２０７０、ＰＲＴ２０７０）、ＬＹ２７８４５４４、ＮＶＰ－ＢＳＫ８０５、２ＨＣｌ、トファシチニブ（ＣＰ－６９０５５０、タソシチニブ）（Ｔａｓｏｃｉｔｉｎｉｂ））、ＸＬ０１９、パクリチニブ（ＳＢ１５１８）、またはＺＭ　３９９２３　ＨＣｌが挙げられる。

【０２２１】

上記の遺伝子または遺伝子発現産物を標的とする治療薬は、抗体またはその抗原結合フラグメントであってもよい。治療薬は小分子であり得る。治療薬はペプチドまたはタンパク質であり得る。治療薬はアゴニストまたは部分アゴニストであり得る。治療薬は陽性のアロステリックモジュレーター（ＰＡＭ）などのアロステリックモジュレーターであり得る。治療薬はアンタゴニストまたは部分アンタゴニストであり得る。治療薬はインバースアゴニストであり得る。治療薬は陰性のアロステリックモジュレーター（ＮＡＭ）であり得る。

【０２２２】

炎症性、線維性、および／または線維狭窄性の疾患または疾病の治療に有用な、受容体相互作用セリン／トレオニンキナーゼ２（ＲＩＰＫ２）（Ｅｎｔｒｅｚ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：８７６７）活性または発現のモジュレーターを含む追加の治療薬が本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病（ＣＤ）、および／または潰瘍性大腸炎（ＵＣ）を含んでいる。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２活性または発現のモジュレーターは、ＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニストを含む。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２アンタゴニストまたは部分アンタゴニストは、抗体または抗原結合フラグメント、あるいは小分子を含む。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２アンタゴニストまたは部分アンタゴニストは、ＲＩＰＫ２キナーゼドメインの活性立体構造のＡＴＰ結合ポケットに結合するのに有効なＩ型ＲＩＰＫ２阻害剤を含んでいる。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２アンタゴニストまたは部分アンタゴニストは、ＲＩＰＫ２キナーゼ活性化セグメントを変位させることなく、ＲＩＰＫ２キナーゼドメインの不活性な立体構造のＡＴＰ結合ポケットに結合するのに有効なＩ１／２型ＲＩＰＫ２阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２アンタ

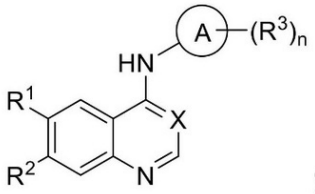
ゴニストまたは部分アンタゴニストは、ＲＩＰＫ２キナーゼ活性化セグメントを変位させるのに有効なＩＩ型ＲＩＰＫ２阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２アンタゴニストまたは部分アンタゴニストは、ＡＴＰ結合ポケットに隣接する小葉と大葉との間の裂け目に位置するＲＩＰＫ２のアロステリック部位に結合するのに有効なＩＩＩ型ＲＩＰＫ２阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２アンタゴニストまたは部分アンタゴニストは、裂け目およびホスホ受容体領域の外部で位置するＲＩＰＫ２のアロステリック部位に結合するのに有効なＩＶ型ＲＩＰＫ２阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２アンタゴニストまたは部分アンタゴニストは、ＲＩＰＫ２キナーゼドメインの２つの領域にまたがるのに有効なＶ型ＲＩＰＫ２阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２アンタゴニストまたは部分アンタゴニストは、ＲＩＰＫ２と共有結合付加体（ｃｏｖａｌｅｎｔ　ａｄｄｕｃｔ）を形成するのに有効なＶＩ型ＲＩＰＫ２阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２アンタゴニストまたは部分アンタゴニストは、ＲＩＰＫ２ユビキチン化を阻害するのに有効なＲＩＰＫ２阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２アンタゴニストまたは部分アンタゴニストは、ＲＩＰＫ２自己リン酸化を阻害するのに有効なＲＩＰＫ２阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２アンタゴニストまたは部分アンタゴニストは、リポ多糖依存性経路に影響を与えることなく、ＮＯＤ依存性腫瘍壊死因子の生成を遮断するのに有効なＲＩＰＫ２阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２アンタゴニストまたは部分アンタゴニストは、ポナチニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ゲフィチニブ、またはエルロチニブを含む。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２アンタゴニストまたは部分アンタゴニストは、ＧＳＫ２９８３５５９、ＧＳＫ５８３、阻害剤７、ビアリール尿素（Ｂｉａｒｙｌ　Ｕｒｅａ）、ＣＳＲ３５、ＣＳＬＰ３７、ＣＳＬＰ４３、ＲＩＰＫ２阻害剤１、ＣＳ６、ＰＰ２、ＷＥＨＩ－３４５、ＳＢ２０３５８０、ＯＤ３６、ＯＤ３８、ＲＩＰＫ２－ＩＮ－８、ＲＩＰＫ２－ＩＮ－１、またはＲＩＰＫ２－ＩＮ－２、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【０２２４】

式（Ｉ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、

【０２２５】

【化１】



式 (I)

式中、

環Ａは、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または６員～１０員のアリールであり、

ＸはＮまたはＣＲ４であり、

Ｒ１とＲ２は独立して、－Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＲ５、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ５、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ５、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ６）２、または－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５であり、

Ｒ３はそれぞれ独立して、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ５、－ＳＲ５、－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ６Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ

５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換され、

Ｒ４は、－Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルは随意に置換され、

Ｒ５はそれぞれ独立して、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、

Ｒ６はそれぞれ独立して、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、またはＣ２－９ヘテロアリールであり、あるいは、２つのＲ６基は、それらが結合している窒素原子と一体となって、５員または６員の複素環を形成し、および、

Ｒ７は、－Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、および、

ｎは０、１、２、３、４、または５である。

【０２２６】

式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ａは、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９－ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または６員～１０員のアリールである。式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態では、環ＡはＣ３－７ヘテロアリールまたは６員のアリールである。式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ａはピラゾリルである。式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態では、環ＡはＣ７ヘテロアリールである。式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態では、環Ａはフェニルである。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、ＸはＮまたはＣＲ４である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、ＸはＮまたはＣＨである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、ＸはＮである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、ＸはＣＨである。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ１は、－Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ５、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ５、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ６）２、または－Ｓ（＝Ｏ

）$_2$Ｒ^{5}である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^5、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^5、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{5}である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{1}は、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^5、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{5}である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{1}は－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{1}は－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{1}は－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^{5}である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{1}は－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{1}は－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^6）$_2$である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{1}は－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$モルホリンである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{1}は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{5}である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{1}は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ｔｅｒｔ－ブチルである。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{2}は、－Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^5、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^5、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^5、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{5}である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{2}は、－Ｈ、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^5、または－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{2}は－Ｈである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{2}は－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{2}は－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{2}は－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^{5}である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{2}は－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{2}は－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{2}は－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{3}は、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^5、－ＳＲ^5、－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^5、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^5、－ＮＲ^{6}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^5、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^5、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^5、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^5、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^5、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-9}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ^{7}で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{3}は、－Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、または－Ｏ－フェニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{3}は－Ｈである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{3}は－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{3}は－Ｆである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ^{3}は－ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合

物について、Ｒ３は－ＣＣＨである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、Ｒ３は－Ｏ－フェニルである。

【０２３１】

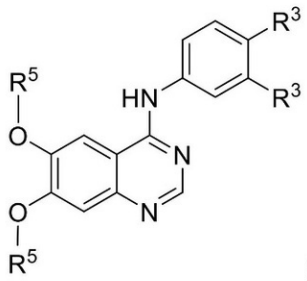
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、ｎは０、１、２、または３である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、ｎは１、２、または３である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、ｎは１または２である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、ｎは０である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、ｎは１である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、ｎは２である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、ｎは３である。

【０２３２】

式（Ｉａ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、

【０２３３】

【化２】



式 (Ia)

式中、

Ｒ３はそれぞれ独立して、－Ｈ、ハロゲン、－Ｃ≡ＣＨ、または－Ｏ－アリールであり、および、

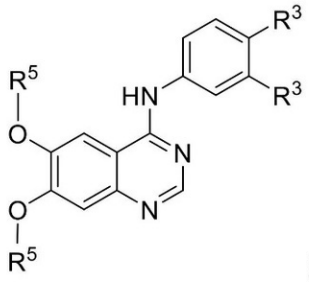
Ｒ５はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、または－Ｃ１－６アルキル－ヘテロシクロアルキルである。

【０２３４】

式（Ｉａ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、

【０２３５】

【化３】



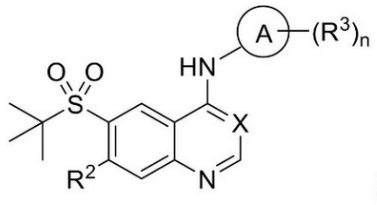
式 (Ia)

式中、

Ｒ３はそれぞれ独立して、－Ｈ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｃ≡ＣＨ、または－Ｏ－フェニルであり、および、

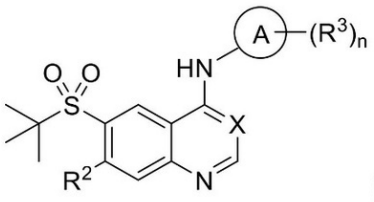
Ｒ５はそれぞれ独立して、－ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、または－ＣＨ２ＣＨ２Ｃ

Ｈ２モルホリンである。
【０２３６】
式（Ｉｂ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、
【０２３７】
【化４】



式 (Ib)

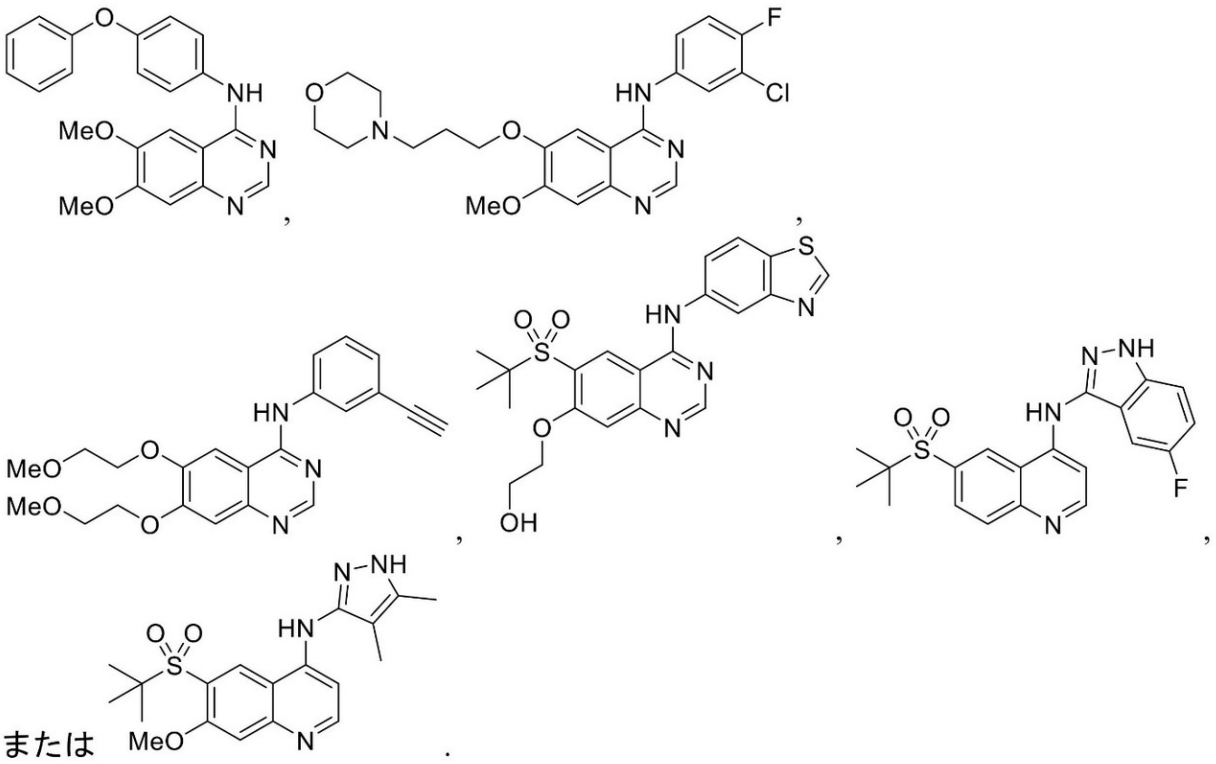
式中、
環ＡはＣ３－７ヘテロアリールであり、
ＸはＮまたはＣＨであり、
Ｒ２は、－Ｈ、－ＯＣ１－６アルキル、または－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－ＯＨであり、
Ｒ３はそれぞれ独立して、－Ｈ、－Ｃ１－６アルキル、またはハロゲンであり、および、
ｎは０、１、または２である。
【０２３８】
式（Ｉｂ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、
【０２３９】
【化５】



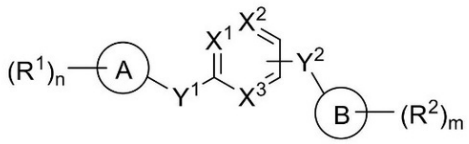
式 (Ib)

式中、
環ＡはＣ３－７ヘテロアリールであり、
ＸはＮまたはＣＨであり、
Ｒ２は－Ｈ、－ＯＣＨ３、または－ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＨであり、
Ｒ３はそれぞれ独立して、－Ｈ、－ＣＨ３、または－Ｆであり、および、
ｎは０、１、または２である。
【０２４０】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体は、以下の構造を有する。
【０２４１】

【化６】



【０２４２】
式（ＩＩ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、
【０２４３】
【化７】



式 (II)

式中、
環Ａと環Ｂは独立して、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または６員～１０員のアリールであり、
Ｘ１、Ｘ２、およびＸ３は独立して、ＮまたはＣＲ４であり、
Ｙ１とＹ２は独立して、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｒ５）２、－ＮＲ６－、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－、または－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－であり、
Ｒ１とＲ２はそれぞれ独立して、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ５、－ＳＲ５、－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ６Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ６）２、－ＳＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－

９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換され、
Ｒ４はそれぞれ独立して、－Ｈ、ハロゲン、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＯ２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルは随意に置換され、
Ｒ５はそれぞれ独立して、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、
Ｒ６はそれぞれ独立して、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、またはＣ２－９ヘテロアリールであり、あるいは、２つのＲ６基は、それらが結合している窒素原子と一体となって、５員または６員の複素環を形成し、および、
Ｒ７は、－Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、および、
ｍとｎはそれぞれ独立して、０、１、２、３、４、または５である。
【０２４４】
いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ａと環Ｂは独立して、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または６員～１０員のアリールである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ａと環Ｂは独立して、Ｃ２－９ヘテロアリールまたは６員～１０員のアリールである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ａはフェニルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ａはピリジルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ａはフラニルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ｂはフェニルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ｂはピラゾリルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ｂはピリジルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ｂはイソキサゾリルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ａはフェニルであり、環Ｂはピラゾリルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ａはフェニルであり、環Ｂはフェニルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ａはフェニルであり、環Ｂはピリジルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ａはピリジルであり、環Ｂはフェニルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ａはピリジルであり、環Ｂはイソキサゾリルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ａはイソキサゾリルであり、環Ｂはピリジルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、環Ａはフラニルであり、環Ｂはフェニルである。
【０２４５】
いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ１、Ｘ２、およびＸ３は独立

して、ＮまたはＣＲ^{4}である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{1}はＣＨである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{1}はＣＦである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{1}はＣＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{1}はＣＮＨ$_{2}$である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{1}はＮである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{2}はＣＨである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{2}はＣＦである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{2}はＮである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{2}はＣ－Ｎ－メチルピラジンである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{3}はＣＨである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{3}はＮである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{1}はＣＦであり、Ｘ^{2}とＸ^{3}はＣＨである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{2}はＣＦであり、Ｘ^{1}とＸ^{3}はＣＨである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}はＣＨである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{1}はＣＣＨ$_{3}$であり、Ｘ^{2}とＸ^{3}はＣＨである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{1}はＣＮＨ$_{2}$であり、Ｘ^{2}はＮであり、およびＸ^{3}はＣＨである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｘ^{2}はＣ－Ｎ－メチルピラジンであり、Ｘ^{1}とＸ^{3}はＮである。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{1}とＹ^{2}は独立して、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－ＮＲ^{6}－、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}－、または－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{1}は－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{1}は－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{1}は－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{1}は単結合である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{1}は－ＮＲ^{6}－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{2}は－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{2}は－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{2}は－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{2}は単結合である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{1}は－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{1}とＹ^{2}は－ＮＨＣ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{1}は－（Ｏ）－であり、Ｙ^{2}は－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{1}は－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－であり、Ｙ^{2}は－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{1}とＹ^{2}は単結合である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｙ^{1}は－ＮＨ－であり、Ｙ^{2}は－Ｓ－である。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｒ^{1}は、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{5}、－ＳＲ^{5}、－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－ＮＲ^{6}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5}、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-9}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ^{7}で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、Ｒ

R^1は－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^1は－Ｆである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^1は－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^1は２－メチルピラゾリルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^1はＮ－メチルイミダゾリルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^1はｔｅｒｔ－ブチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^1は－ＮＨＣ（Ｏ）シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^1は－ＳＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^1は－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^1は－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^2は、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯR^5、－ＳR^5、－Ｎ（R^6）$_2$、－Ｓ（Ｏ）R^5、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$$R^5$、－Ｎ$R^6$Ｓ（＝Ｏ）$_2$$R^5$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（$R^6$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）$R^5$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^5$、－ＯＣ（Ｏ）$R^5$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^6$）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（$R^6$）$_2$、－Ｎ$R^6$Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^6$）$_2$、－Ｎ$R^6$Ｃ（Ｏ）$R^5$、－Ｎ$R^6$Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^5$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-9}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のR^7で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^2は－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^2は－Ｆである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^2は－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^1は２－メチルピラゾリルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^1はＮ－メチルイミダゾリルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^2は－ＣＨ$_2$－（２－イソ－プロピルイミダゾール）である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^2はｔｅｒｔ－ブチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^2は－ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^2は－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、R^2はピラジニルである。

【０２４９】

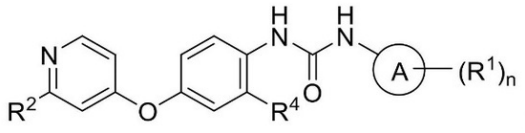
いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、ｍは１または２である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、ｍは１である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、ｍは２である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、ｎは１または２である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物について、ｎは１である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物について、ｎは２である。

【０２５０】

式（ＩＩａ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、

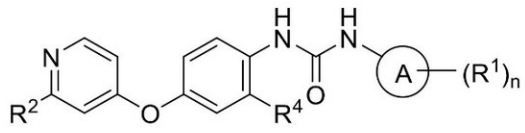
【０２５１】

【化８】



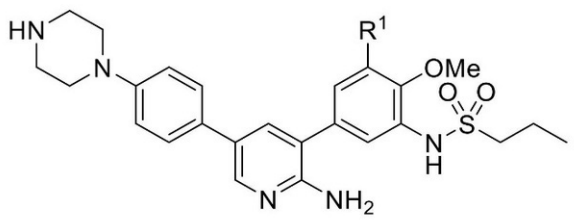
式 (IIa)

式中、
Ａはフェニルまたはイソキサゾリルであり、
Ｒ１はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、ハロゲン、－Ｃ１－６フルオロアルキル、または－Ｓ－Ｃ１－６アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、
Ｒ２は－Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ３であり、
Ｒ４は－Ｈまたはハロゲンであり、および、
ｍは１または２である。
【０２５２】
式（ＩＩａ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、
【０２５３】
【化９】



式 (IIa)

式中、
Ａはフェニルまたはイソキサゾリルであり、
Ｒ１はそれぞれ独立して、ｔｅｒｔ－ブチル、－Ｃｌ、－Ｆ、－ＣＦ３、または－ＳＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、
Ｒ２は－Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ３であり、
Ｒ４は－Ｈまたはハロゲンであり、および、
ｍは１または２である。
【０２５４】
式（ＩＩｂ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、
【０２５５】
【化１０】



式 (IIb)

式中、

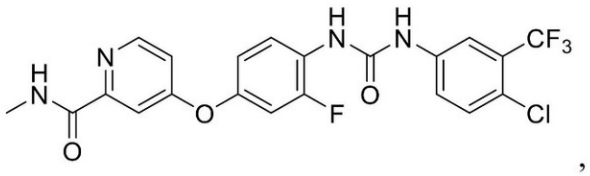
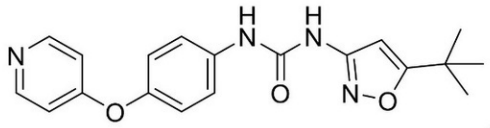
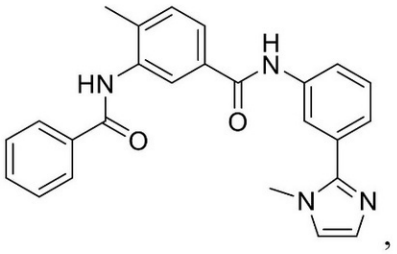
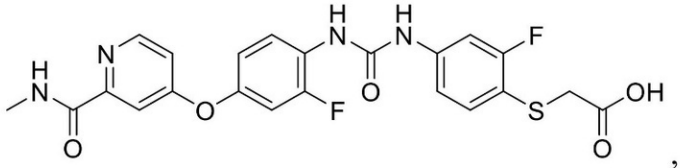
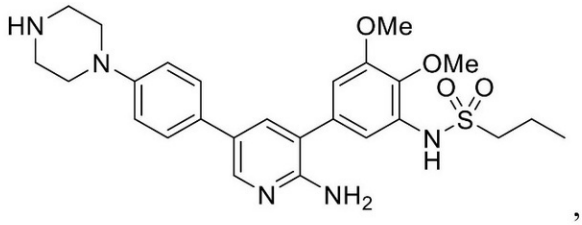
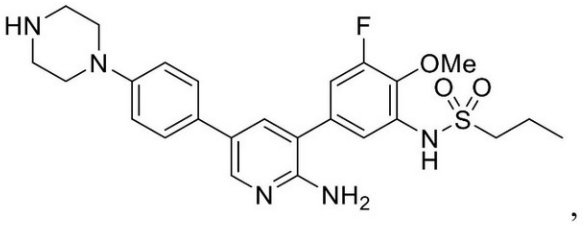
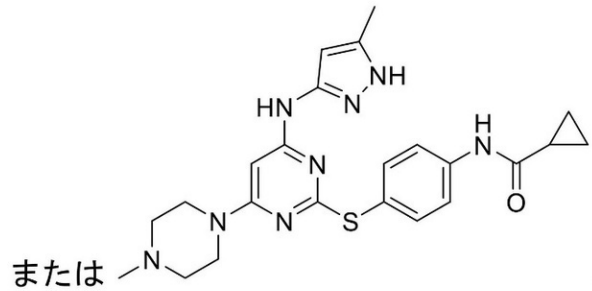
Ｒ１はハロゲンまたは－ＯＲ５である。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体は、以下の構造を有する。

【０２５７】

【化１１】

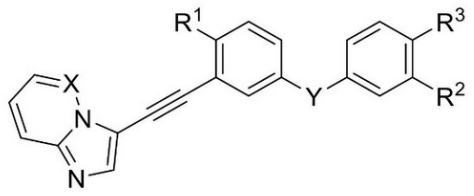

,

,

,

,

,

,

,

.

【０２５８】

式（ＩＩＩ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、

【０２５９】

【化１２】



式 (III)

式中、
ＸはＮまたはＣＲ４であり、
Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｒ５）２、－ＮＲ６－、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－、または－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－であり、
Ｒ１は、－Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ５、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ５、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ６）２、または－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５であり、
Ｒ２とＲ３は独立して、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ５、－ＳＲ５、－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ６Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換され、あるいは、
Ｒ２とＲ３は、それらが結合している原子と一体となって、随意に置換されたＣ３－８シクロアルキルを形成し、および、
Ｒ４は水素、ハロゲン、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＯ２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルは随意に置換され、
Ｒ５は、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、
Ｒ６はそれぞれ独立して、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、またはＣ２－９ヘテロアリールであり、あるいは、２つのＲ６基は、それらが結合している窒素原子と一体となって、５員または６員の複素環を形成し、および、
Ｒ７は、－Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シク

ロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールである。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、ＸはＮまたはＣＲ４である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、ＸはＮおよびＣＨである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、ＸはＮである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、ＸはＣＨである。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｒ５）２、－ＮＲ６－、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－、または－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、Ｙは－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、Ｙは－ＮＨＣ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、Ｙは－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－である。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、Ｒ１は、－Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ５、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ５、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ６）２、または－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、Ｒ１は、－Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ６）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルキニル、またはＣ３－８シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、Ｒ１はＣ１－６アルキルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、Ｒ１は－ＣＨ３である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、Ｒ１はｔｅｒｔ－ブチルである。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、Ｒ２は、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ５、－ＳＲ５、－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ６Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換され、あるいは、Ｒ２とＲ３は、それらが結合している原子と一体となって、随意に置換されたＣ３－８シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、Ｒ２は、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ５、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または６員～１０員のアリールであり、あるいは、Ｒ２とＲ３は、それらが結合している原子と一体となって、随意に置換されたＣ３－８シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、Ｒ２は、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、またはＣ３－８シクロアルキルであり、あるいは、Ｒ２とＲ３は、それらが結合している原子と一体となって、随意に置換されたＣ３－８シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、Ｒ２は、－ＣＨ３、－ＣＦ３、またはシ

クロプロピルであり、あるいは、R^2とR^3は、それらが結合している原子と一体となって、随意に置換されたC_{3-8}シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、R^2は－CH_3、－CF_3、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、R^2は－CH_3である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、R^2は－CF_3である。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、R^2はシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、R^2とR^3は、それらが結合している原子と一体となって、C_5シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、R^2とR^3は、それらが結合している原子と一体となって、Ｎ－メチルピペラジンで置換されたC_5シクロアルキルを形成する。

【０２６４】

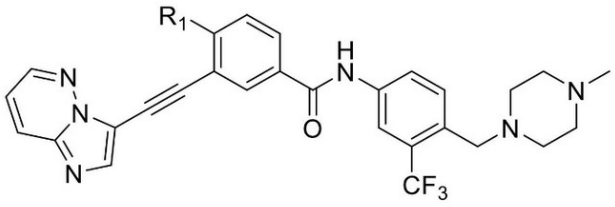
いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、R^3は、－Ｈ、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－OR^5、－SR^5、－$N(R^6)_2$、－$S(O)R^5$、－$S(=O)_2R^5$、－$NR^6S(=O)_2R^5$、－$S(=O)_2N(R^6)_2$、－$C(O)R^5$、－$C(O)OR^5$、－$OC(O)R^5$、－$C(O)N(R^6)_2$、－$OC(O)N(R^6)_2$、－$NR^6C(O)N(R^6)_2$、－$NR^6C(O)R^5$、－$NR^6C(O)OR^5$、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{2-9}ヘテロシクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のR^7で随意に置換され、あるいは、R^2とR^3は、それらが結合している原子と一体となって、随意に置換されたC_{3-8}シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、R^3は、－Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－OR^5、－$N(R^6)_2$、－$S(=O)_2R^5$、－$C(O)R^5$、－$C(O)OR^5$、－$NR^6C(O)N(R^6)_2$、－$NR^6C(O)R^5$、－$NR^6C(O)OR^5$、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{2-9}ヘテロシクロアルキル、またはC_{2-9}ヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のR^7で随意に置換され、あるいは、R^2とR^3は、それらが結合している原子と一体となって、随意に置換されたC_{3-8}シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、R^3はC_{2-9}ヘテロシクロアルキルで置換されたC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、R^3はCH_2－Ｎ－メチルピペラジンである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、R^2とR^3は、それらが結合している原子と一体となって、C_5シクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物について、R^2とR^3は、それらが結合している原子と一体となって、Ｎ－メチルピペラジンで置換されたC_5シクロアルキルを形成する。

【０２６５】

式（ＩＩＩ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、

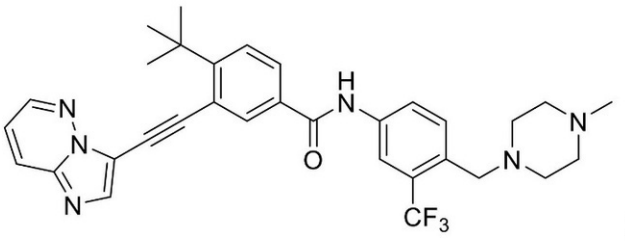
【０２６６】

【化１３】

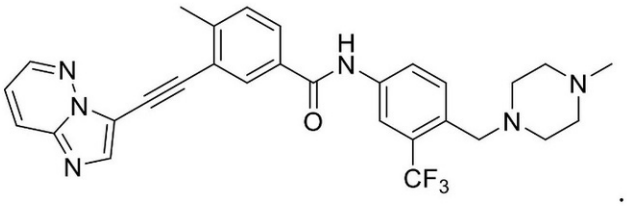


式 (III)

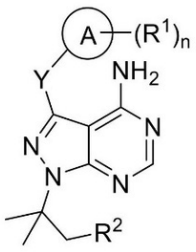
式中、
Ｒ１はＣ１－６アルキルである。
【０２６７】
いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体は、以下の構造を有する。
【０２６８】
【化１４】



または



【０２６９】
式（ＩＶ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、
【０２７０】
【化１５】



式 (IV)

式中、
環Ａは、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリ

ール、または６員～１０員のアリールであり、
Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｒ５）２、－ＮＲ６－、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－、または－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－であり、
Ｒ１は、－Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ５、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ５、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ６）２、または－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５であり、
Ｒ２は、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ５、－ＳＲ５、－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ６Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換され、
Ｒ５は、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、
Ｒ６はそれぞれ独立して、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、またはＣ２－９ヘテロアリールであり、あるいは、２つのＲ６基は、それらが結合している窒素原子と一体となって、５員または６員の複素環を形成し、
Ｒ７は、－Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、および、
ｎは０、１、２、３、４、または５である。
【０２７１】
いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、環Ａは、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または６員～１０員のアリールである。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、環Ａは６員～１０員のアリールである。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、環Ａはフェニルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、環Ａはナフチルである。
【０２７２】
いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｒ５）２－、－ＮＲ６－、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－、または－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｙは単結合または－Ｃ（Ｒ５）２－である。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｙは単結合である。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｙは－ＣＨ２－である。
【０２７３】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｒ^{1}は、－Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^{5}、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^{5}、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、または－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}である。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｒ^{1}は－Ｈ、ハロゲン、またはＣ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｒ^{1}は－Ｈ、－Ｃｌ、またはＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｒ^{1}は－Ｈである。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｒ^{1}は－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_{3}$である。

【０２７４】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｒ^{2}は、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{5}、－ＳＲ^{5}、－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－ＮＲ^{6}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5}、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-9}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ^{7}で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｒ^{2}は－Ｈまたは－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}である。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｒ^{2}は－Ｈまたは－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｒ^{2}は－Ｈである。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、Ｒ^{2}は－ＮＨＣ（Ｏ）ピリジルである。

【０２７５】

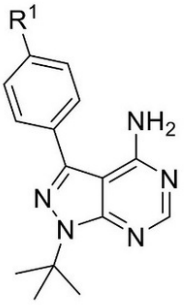
いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、ｎは１、２、または３である。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、ｎは１または２である。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、ｎは１である。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、ｎは２である。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物について、ｎは３である。

【０２７６】

式（ＩＶａ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、

【０２７７】

【化１６】



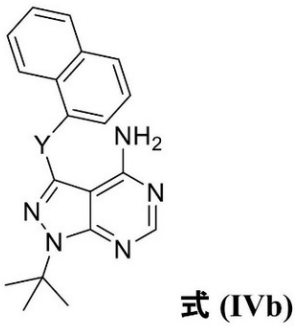
式 (IVa)

式中、
Ｒ１はハロゲンまたはＣ１－６アルキルである。
【０２７８】
式（ＩＶｂ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、
【０２７９】
【化１７】



式 (IVb)

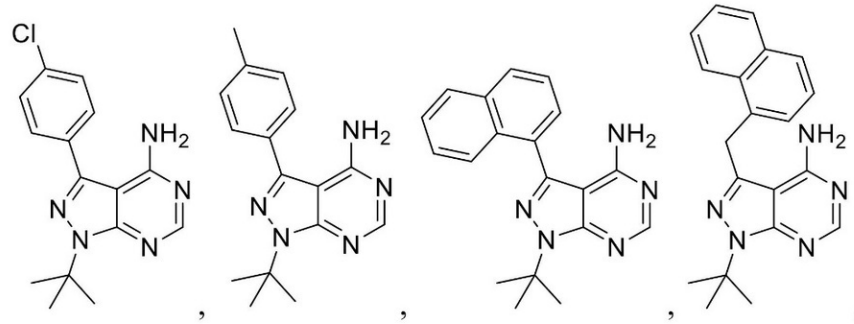
Ｙは単結合または－Ｃ１－３アルキル－である。
【０２８０】
式（ＩＶｂ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、
【０２８１】
【化１８】



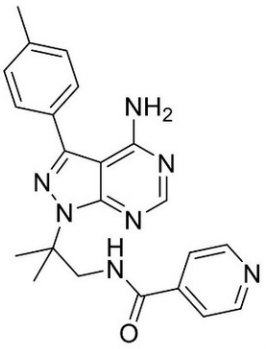
式 (IVb)

式中、
Ｙは単結合または－ＣＨ２－である。
【０２８２】
いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体は、以下の構造を有する。
【０２８３】

【化１９】

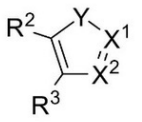


, , , , または



.

【０２８４】
式（Ｖ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、
【０２８５】
【化２０】



式 (V)

式中、
Ｘ１とＸ２は独立して、ＮまたはＣＲ４であり、
ＹはＳ、Ｏ、またはＮＲ１であり、
Ｒ１は、－Ｈ、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または６員～１０員のアリールであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換され、
Ｒ２は、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ５、－ＳＲ５、－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ６Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６

アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ^{7}で随意に置換され、あるいは、
Ｒ^{1}とＲ^{2}は、それらが結合している原子と一体となって、随意に置換されたＣ３－８ヘテロシクロアルキルを形成し、および、
Ｒ^{3}とＲ^{4}は独立して、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{5}、－ＳＲ^{5}、－Ｎ（Ｒ^{6}）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ^{5}、－ＮＲ^{6}Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ^{5}、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ^{6}）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）２、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）２、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5}、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ^{7}で随意に置換され、
Ｒ^{5}は、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、
Ｒ^{6}はそれぞれ独立して、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、またはＣ２－９ヘテロアリールであり、あるいは、２つのＲ^{6}基は、それらが結合している窒素原子と一体となって、５員または６員の複素環を形成し、および、
Ｒ^{7}は、－Ｈ、ハロゲン、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｎ（Ｒ^{6}）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールである。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｘ^{1}とＸ^{2}は独立して、ＮまたはＣＲ^{4}である。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｘ^{1}はＮである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｘ^{1}はＣＲ^{4}である。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｘ^{2}はＮである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｘ^{2}はＣＲ^{4}である。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｘ^{1}はＮであり、およびＸ^{2}はＣＲ^{4}である。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｘ^{1}はＣＲ^{4}であり、およびＸ^{2}はＮである。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、ＹはＳ、Ｏ、またはＮＲ^{1}である。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、ＹはＳである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、ＹはＮＨである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、ＹはＮＲ^{1}である。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ^{1}は、－Ｈ、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ^{5}、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ^{6}）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロ

アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{2-9}ヘテロシクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、または６員～１０員のアリールであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のR^7で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、R^1は、－Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{2-9}ヘテロシクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、または６員～１０員のアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のR^7で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、R^1は、１つ以上のR^7で随意に置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、R^1は、２，４－ジクロロフェニルである。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、R^2は、－Ｈ、ハロゲン、$-NO_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、$-OR^5$、$-SR^5$、$-N(R^6)_2$、$-S(O)R^5$、$-S(=O)_2R^5$、$-NR^6S(=O)_2R^5$、$-S(=O)_2N(R^6)_2$、$-C(O)R^5$、$-C(O)OR^5$、$-OC(O)R^5$、$-C(O)N(R^6)_2$、$-OC(O)N(R^6)_2$、$-NR^6C(O)N(R^6)_2$、$-NR^6C(O)R^5$、$-NR^6C(O)OR^5$、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、$-O-C_{1-6}$アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{2-9}ヘテロシクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のR^7で随意に置換され、あるいは、R^1とR^2は、それらが結合している原子と一体となって、随意に置換されたC_{3-8}ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、R^2は、－Ｈ、ハロゲン、$-S(=O)_2R^5$、$-NR^6S(=O)_2R^5$、$-S(=O)_2N(R^6)_2$、$-C(O)R^5$、$-C(O)OR^5$、$-C(O)N(R^6)_2$、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{2-9}ヘテロシクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のR^7で随意に置換され、あるいは、R^1とR^2は、それらが結合している原子と一体となって、随意に置換されたC_{3-8}ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、R^2は、$-C(O)N(R^6)_2$であるか、または、１つ以上のR^7で随意に置換された６員のアリールである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、R^2は、４－フルオロフェニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、R^2は、４－クロロフェニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、R^2は、２－メチルピリジニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、R^2は$-C(O)NH-$（２－メチル－６－クロロフェニル）である。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、R^1とR^2は、それらが結合している原子と一体となって、随意に置換されたC_{3-8}ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、R^1とR^2は、それらが結合している原子と一体となって、Ｃ５ヘテロシクロアルキルを形成する。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、R^3は、－Ｈ、ハロゲン、$-NO_2$、－ＣＮ、－ＯＨ、$-OR^5$、$-SR^5$、$-N(R^6)_2$、$-S(O)R^5$、$-S(=O)_2R^5$、$-NR^6S(=O)_2R^5$、$-S(=O)_2N(R^6)_2$、$-C(O)R^5$、$-C(O)OR^5$、$-OC(O)R^5$、$-C(O)N(R^6)_2$、$-OC(O)N(R^6)_2$、$-NR^6C(O)N(R^6)_2$、$-NR^6C(O)R^5$、$-NR^6C(O)OR^5$、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキ

ル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ３は、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ３は、－Ｈであるか、または、１つ以上のＲ７で随意に置換されたＣ２－９ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ３はＨである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ３は、１つ以上のＲ７で随意に置換されたＣ２－９ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ３は、随意に置換されたピリジニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ３は、随意に置換されたキノリニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ３は、随意に置換された［１，２，４］トリアゾロピリジニルである。

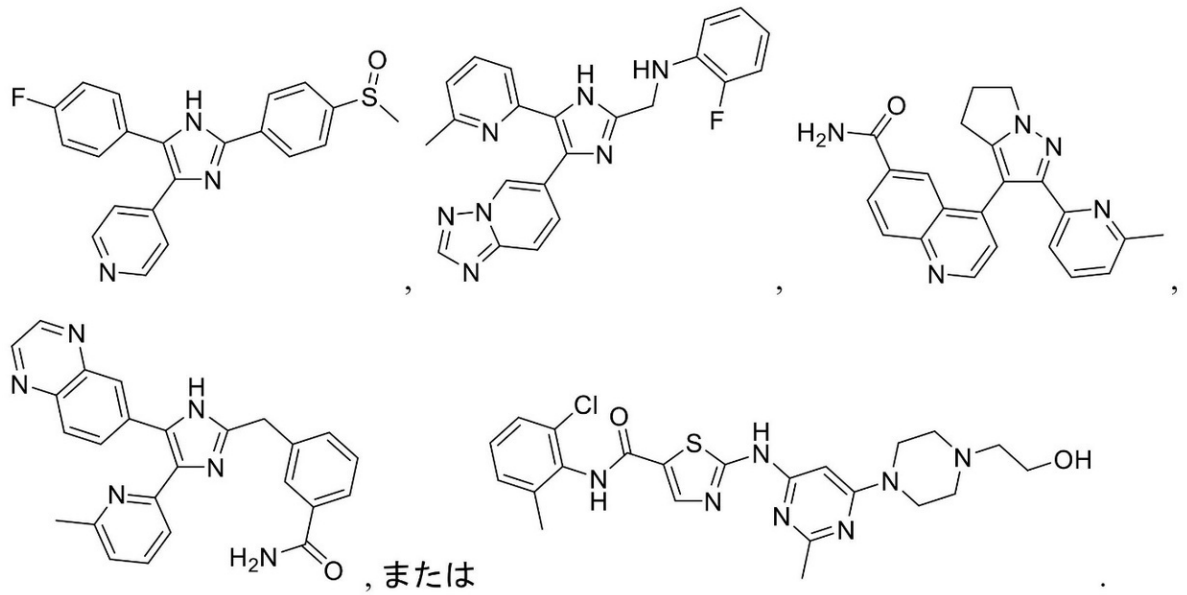
【０２９１】

いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ４は、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ５、－ＳＲ５、－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ６Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ４は、－Ｈ、－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ４は、－Ｎ（Ｒ６）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または６員～１０員のアリールであり、ここで、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ４は、随意に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ４は、随意に置換されたピリジルである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ４は－ＮＨピリミジンである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ４は－ＣＨ２フェニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物について、Ｒ４はＣＨ２ＮＨフェニルである。

【０２９２】

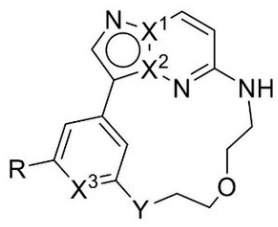
いくつかの実施形態では、式（Ｖ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体は、以下の構造を有する。

【０２９３】
【化２１】



，または

【０２９４】
式（ＶＩ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、
【０２９５】
【化２２】



式 (VI)

式中、
Ｘ１とＸ２は独立して、ＮまたはＣであり、
Ｘ３はＮまたはＣＲ４であり、
Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｒ５）２、－ＮＲ６－、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－、または－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－であり、
Ｒは、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ５、－ＳＲ５、－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ６Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロア

リールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換され、
Ｒ４は、－Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルは随意に置換され、
Ｒ５は、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、
Ｒ６はそれぞれ独立して、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、またはＣ２－９ヘテロアリールであり、あるいは、２つのＲ６基は、それらが結合している窒素原子と一体となって、５員または６員の複素環を形成し、および、
Ｒ７は、－Ｈ、ハロゲン、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールである。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ１とＸ２は独立して、ＮまたはＣである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ１はＮである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ１はＣである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ２はＮである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ２はＣである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ１はＮであり、およびＸ２はＣである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ１はＣであり、およびＸ２はＮである。

【０２９７】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ３はＮまたはＣＲ４である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ３はＮまたはＣＨである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ３はＮである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ３はＣＨである。

【０２９８】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物について、Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｒ５）２、－ＮＲ６－、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－、または－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物について、Ｙは－Ｏ－または－ＮＲ６－である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物について、Ｙは－Ｏ－または－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物について、Ｙは－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物について、Ｙは－ＮＨ－である。

【０２９９】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物について、Ｒは、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ５、－ＳＲ５、－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ６Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ

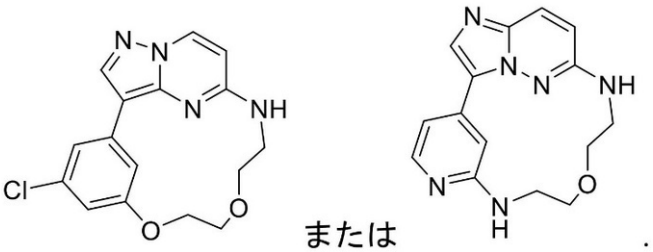
６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物について、Ｒは、－Ｈ、ハロゲン、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ６Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、１つ以上のＲ７で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物について、Ｒは－Ｈまたはハロゲンである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物について、Ｒは－Ｈである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物について、Ｒは－Ｃｌである。

【０３００】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体は、以下の構造を有する。

【０３０１】

【化２３】



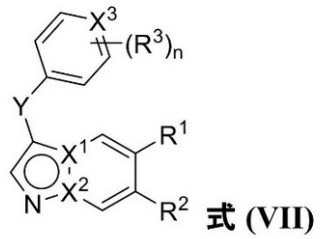
.

【０３０２】

式（ＶＩＩ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、

【０３０３】

【化２４】



式 (VII)

式中、

Ｘ１とＸ２は独立して、ＮまたはＣであり、

Ｘ３はＮまたはＣＲ４であり、

Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｒ５）２、－ＮＲ６－、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－、または－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＮＲ６－であり、
Ｒ１とＲ２は独立して、－Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ５、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ５、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ６）２、または－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５であり、
Ｒ３は、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ５、－ＳＲ５、－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ６Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換され、
Ｒ４は、－Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルは随意に置換され、
Ｒ５は、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、
Ｒ６はそれぞれ独立して、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、またはＣ２－９ヘテロアリールであり、あるいは、２つのＲ６基は、それらが結合している窒素原子と一体となって、５員または６員の複素環を形成し、
Ｒ７は、－Ｈ、ハロゲン、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールであり、および、
ｎは０、１、２、３、４、または５である。

【０３０４】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ１とＸ２は独立して、ＮまたはＣである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ１はＮである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ１はＣである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ２はＮである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ２はＣである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ１はＮであり、およびＸ２はＣである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ１はＣであり、およびＸ２はＮである。

【０３０５】
いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ^{3}はＮまたはＣＲ^{4}である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ^{3}はＮまたはＣＨである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ^{3}はＮである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｘ^{3}はＣＨである。
【０３０６】
いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－ＮＲ^{6}－、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}－、または－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}－である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｙは、単結合、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}－である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｙは、単結合、－ＮＨＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｙは単結合である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｙは－ＮＨＣ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｙは－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－である。
【０３０７】
いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ^{1}は、－Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^{5}、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^{5}、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、または－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ^{1}は、－Ｈ、ハロゲン、－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^{5}、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、または－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ^{1}は－Ｈまたは－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ^{1}は－Ｈである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ^{1}は－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$イソ－プロピルである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ^{1}は－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ｔｅｒｔ－ブチルである。
【０３０８】
いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ^{2}は、－Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^{5}、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^{5}、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、または－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ^{2}は、－Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^{5}である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ^{2}は－Ｈまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ^{2}は－Ｈである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ^{2}は－ＯＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ^{2}は－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である。
【０３０９】
いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ^{3}は、－Ｈ、ハロゲン、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ^{5}、－ＳＲ^{5}、－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－ＮＲ^{6}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）

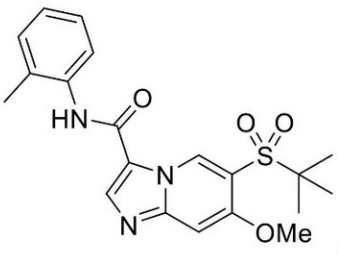
Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ５、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、６員～１０員のアリール、または－Ｏ－フェニルであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、１つ以上のＲ７で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ３は、－Ｈ、ハロゲン、－Ｎ（Ｒ６）２、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－ＮＲ６Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ５、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ６）２、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）Ｒ５、－ＮＲ６Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ヘテロアルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、または６員～１０員のアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、１つ以上のＲ７で随意に置換される。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ３は－Ｈ、ハロゲン、－Ｎ（Ｒ６）２、またはＣ１－６アルキルである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ３は－Ｈである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ３は－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ３は－Ｆである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物について、Ｒ３は－ＣＨ３である。

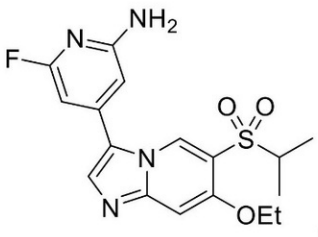
【０３１０】

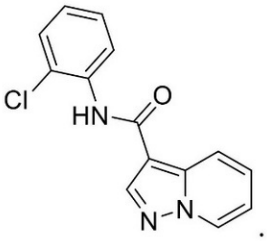
いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体は、以下の構造を有する。

【０３１１】

【化２５】



,


, または


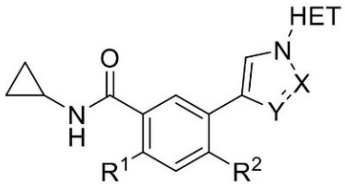
.

【０３１２】

式（ＶＩＩＩ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、

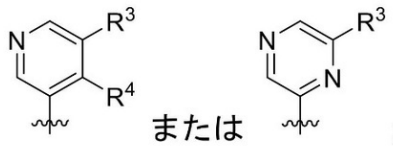
【０３１３】

【化２６】



式 (VIII)

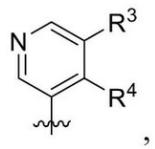
式中、
ＨＥＴは、
【０３１４】
【化２７】



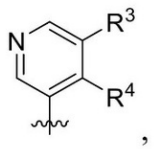
;

であり、
ＸはＮであり、およびＹはＣＨであり、あるいは、
ＸはＣＨであり、およびＹはＮであり、
Ｒ１は－Ｈまたは－Ｆであり、
Ｒ２はＣ１－３アルキル、－Ｃｌ、または－Ｆであり、
Ｒ３とＲ４はそれぞれ独立して、－Ｈ；－ＯＲ５；－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－Ｏ－Ｃ１－３アルキル；－Ｏ－Ｃ３－６シクロアルキル；－Ｃ（Ｏ）Ｒ５、１～３個の－ＯＨ、－Ｆで随意に置換されたＣ１－６アルキル、オキソで随意に置換されたＣ３－８ヘテロシクロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、アリール、－Ｎ（Ｒ５）（Ｒ６）、－ＣＮ、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ５）（Ｒ６）；１～３個の－ＯＨ、１～３個の－Ｆで随意に置換されたＣ３－６シクロアルキル、Ｃ１－６アルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキル－ＯＣ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－ＣＦ３、－ＣＮ、－ＯＣ３－６シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５、Ｃ３－６シクロアルキル、５－６員のヘテロアリール、Ｃ３－６ヘテロシクロアルキル、Ｎ（Ｒ５）（Ｒ６）、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ５）（Ｒ６）；－Ｃ（Ｏ）ＯＲ５；－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ５）（Ｒ６）；－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ５）（Ｒ６）；－Ｓ（Ｏ）ｎ－Ｒ５；窒素、硫黄、または酸素を含み、かつ、１～３個の－Ｎ（Ｒ５）（Ｒ６）、ハロゲン、－Ｃ１－６アルキル、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、または－Ｃ１－６ハロアルキルで随意に置換された、４－１０員の単環式、二環式、またはスピロ環式のヘテロシクリル基；アリール；－Ｎ（Ｒ５）（Ｒ６）；あるいはハロゲンであり、
Ｒ５とＲ６はそれぞれ独立して、－Ｈ；－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８ヘテロシクロアルキル；４員～６員のヘテロシクロアルキルであって、ここで、ヘテロシクロアルキル環は、１～３個のＣ１－６アルキル、－ＯＣ１－６アルキル、－Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６シクロアルキル、ハロゲン、アシル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－６アルキル、ヘテロシクロアルキル－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、ヘテロシクロアルキル－ＯＨ、ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）ＣＨ３、ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＣ１－３アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－シクロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル－Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－６シクロアルキル－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、またはＣ３－６シクロアルクル－Ｏ－Ｃ１－６アルキル－ＯＨで随意に置換される、４員～６員のヘテロシクロアルキル；アシル；Ｃ３－６シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－３アルキル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－３アルキル－Ｏ－ＣＨ３；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－３アルキル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ３－６シクロアルキル；－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ１－３アルキル；－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ１－３アルキル；－Ｃ１－３アルキル－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ３－６ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール、または－Ｓ（Ｏ）ｎ－Ｃ１－３アルキルで随意に一置換または二置換された、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｃ３－６シクロアルキル；および、－ＯＨ、Ｏ－Ｃ１－３アルキル、Ｃ３

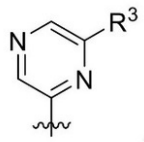
－６シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ＮＨ－Ｃ１－３アルキル、または－Ｎ－（Ｃ１－３アルキル）２で随意に置換されたＣ１－６アルキルであり、あるいは、
Ｒ５とＲ６は、それらが結合している窒素原子と一体となって、メチルで随意に置換される５～６員の複素環式環を形成し、および、
ｎは０、１、または２である。
【０３１５】
いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは
【０３１６】
【化２８】



であり、ＸはＮであり、ＹはＣＨであり、および、ｎは１または２である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは
【０３１７】
【化２９】

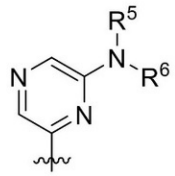


であり、ＸはＮであり、ＹはＣＨであり、Ｒ２は－ＣＨ３または－Ｃｌであり、Ｒ４はＨであり、および、ｎは２である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは
【０３１８】
【化３０】



であり、ＸはＮであり、ＹはＣＨであり、Ｒ２は－ＣＨ３または－Ｃｌであり、および、ｎは２である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは
【０３１９】

【化３１】

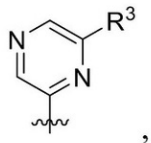


.

である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは

【０３２０】

【化３２】

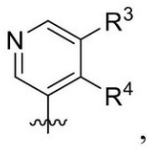


,

であり、ＸはＣＨであり、ＹはＮであり、Ｒ２は－ＣＨ３または－Ｃｌであり、および、ｎは２である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは

【０３２１】

【化３３】

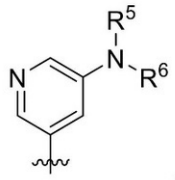


,

であり、ＸはＣＨであり、ＹはＮであり、Ｒ２は－ＣＨ３または－Ｃｌであり、Ｒ４は－Ｈであり、および、ｎは２である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは

【０３２２】

【化３４】



,

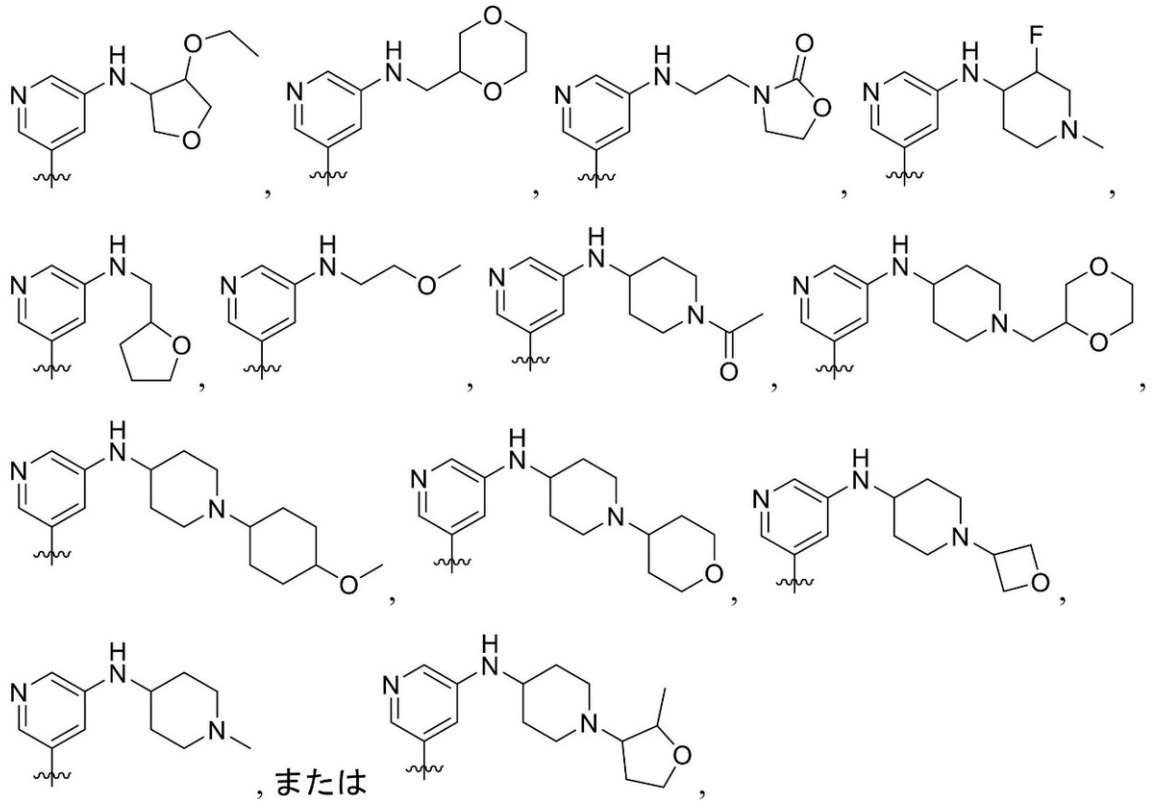
であり、ＸはＣＨであり、ＹはＮであり、Ｒ２は－ＣＨ３または－Ｃｌであり、Ｒ４は－Ｈであり、および、ｎは２である。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは

【０３２４】

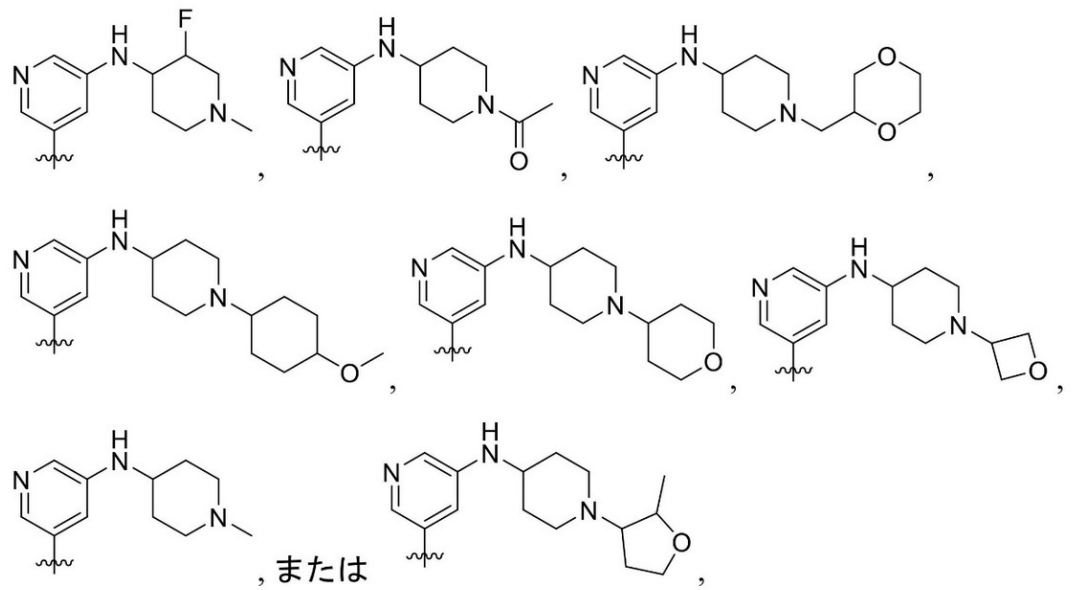
【化３５】



であり、ＸはＮであり、ＹはＣＨであり、Ｒ１は－Ｆであり、およびＲ２は－ＣＨ３である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは

【０３２５】

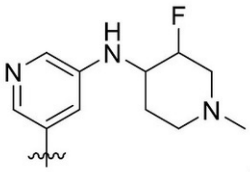
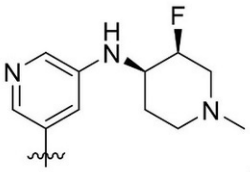
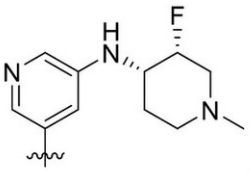
【化３６】



であり、ＸはＮであり、ＹはＣＨであり、Ｒ１は－Ｆであり、およびＲ２は－ＣＨ３である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは

【０３２６】

【化３７】


,

,または

,

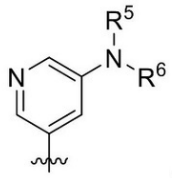
であり、ＸはＮであり、ＹはＣＨであり、Ｒ１は－Ｆであり、およびＲ２は－ＣＨ３である。

【０３２７】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは

【０３２８】

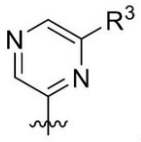
【化３８】


,

であり、ＸはＮであり、ＹはＣＨであり、Ｒ２は－ＣＨ３または－Ｃｌであり、Ｒ４はＨである、およびｎは２である。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは

【０３２９】

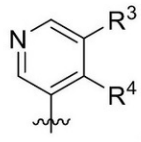
【化３９】


,

であり、ＸはＮであり、およびＹはＣＨである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは

【０３３０】

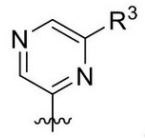
【化４０】


,

であり、ＸはＣＨであり、およびＹはＮである。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは

【０３３１】

【化４１】



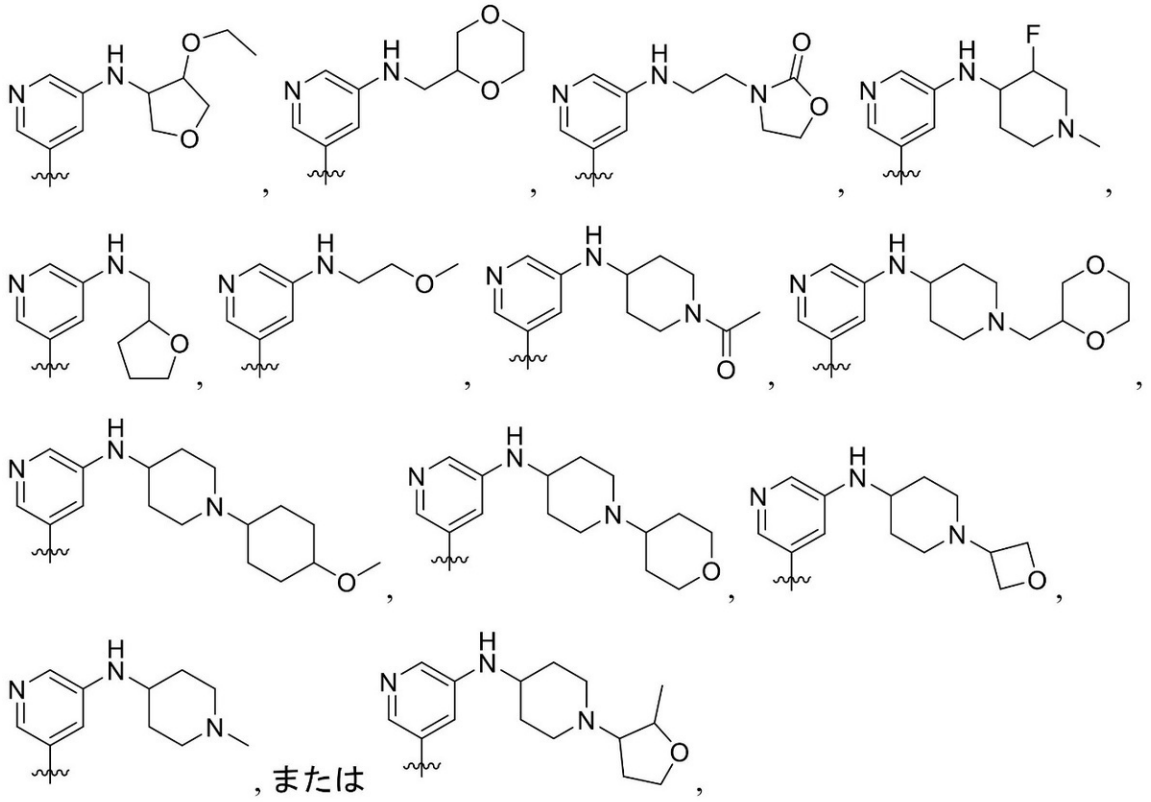
であり、ＸはＣＨであり、およびＹはＮである。

【０３３２】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物について、ＨＥＴは

【０３３３】

【化４２】



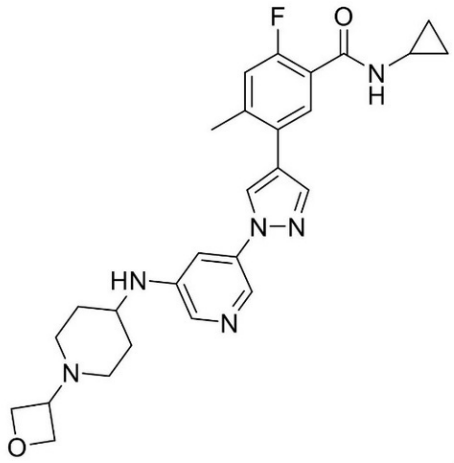
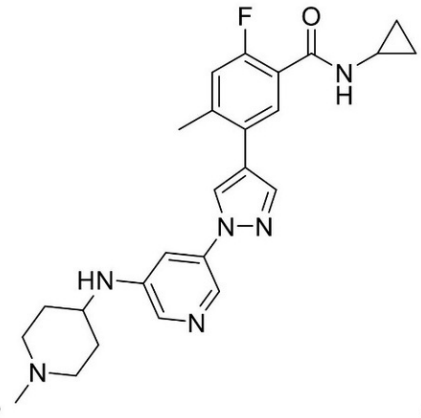
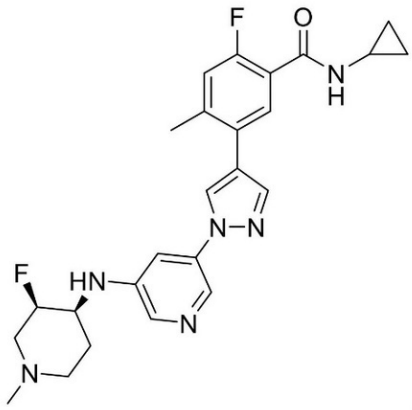
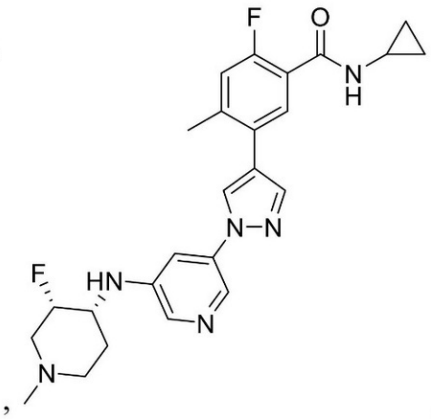
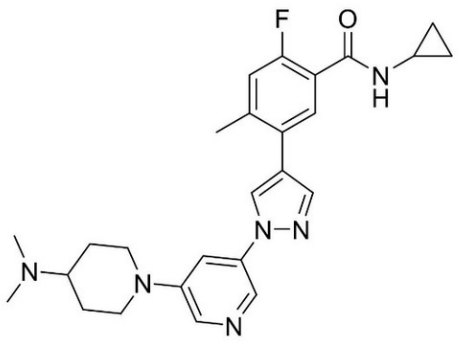
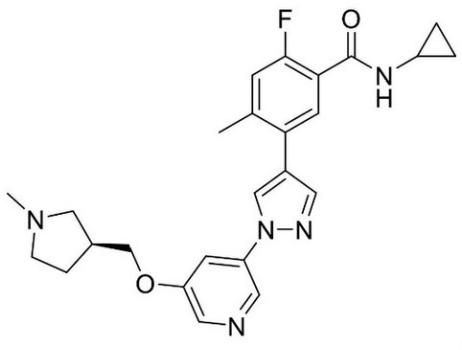
であり、ＸはＮであり、ＹはＣＨであり、Ｒ２は－ＣＨ３または－Ｃｌであり、Ｒ４はＨであり、およびｎは２である。

【０３３４】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩＩ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体は、以下の構造を有する。

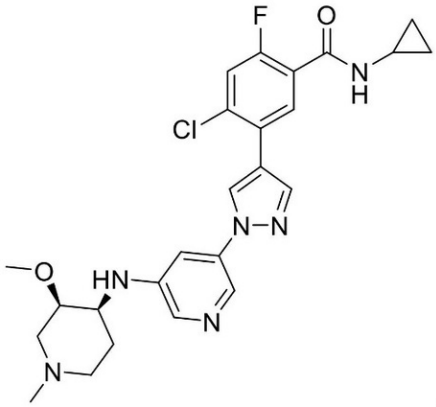
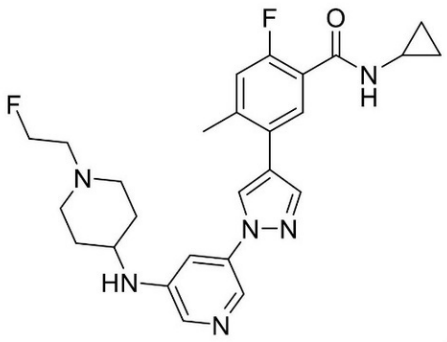
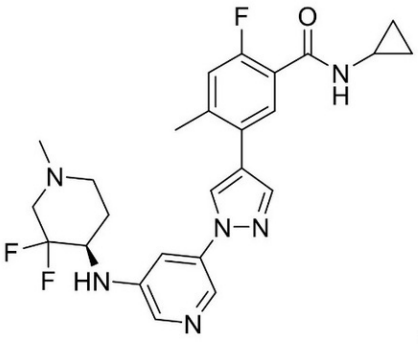
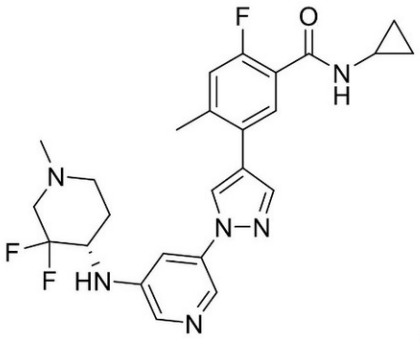
【０３３５】

【化４３－１】

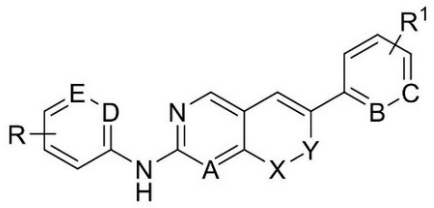

,

,

,

,

,

,

【０３３６】

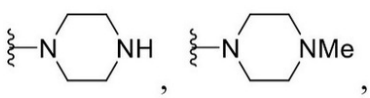
【化４３－２】


,

,

, または

.

【０３３７】
式（ＩＸ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、
【０３３８】
【化４４】

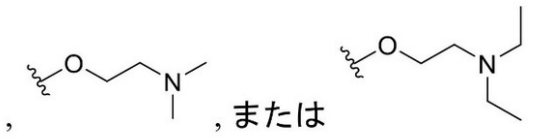

式 (IX)

式中、
Ｒは－Ｈであり、または、
Ｒは、１つの利用可能な環位置で、
【０３３９】
【化４５】

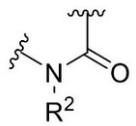

,
,

、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ３、

【０３４０】
【化４６】

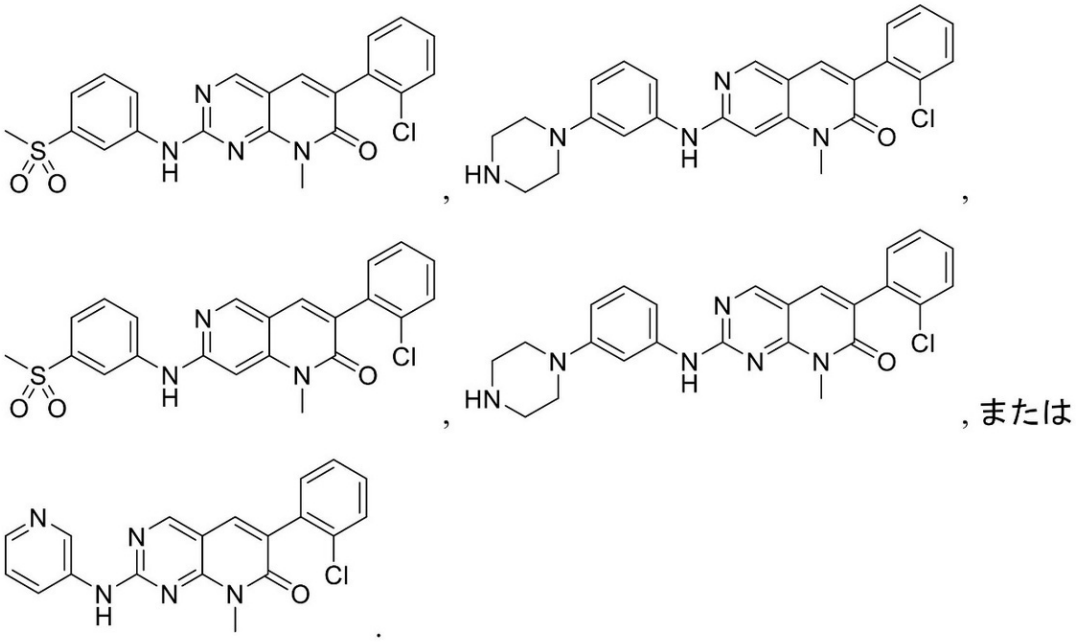


であり、
ＡとＤは独立してＮまたはＣＨであり、
ＥはＮ、ＣＨ、またはＣＲであり、
ＢとＣは独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣ－Ｃｌであり、
Ｒ１はＨであり、あるいは、
Ｒ１は、１つの利用可能な環位置で、Ｃ－Ｃｌ、Ｃ－Ｆ、Ｃ－ＯＣＨ３、Ｃ－Ｃ（ＣＨ３）３、またはＣ－ＯＨであり、および、
Ｘ－ＹはＣ＝Ｃまたは
【０３４１】
【化４７】

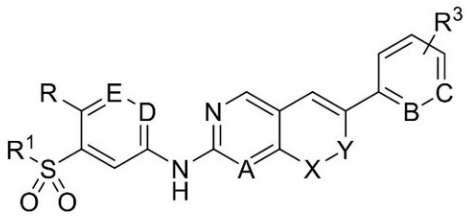


であり、Ｒ２は、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、Ｃ１－６アルキル－ＯＣ１－６アルキル、またはＣ１－６アルキル－アリールである。
【０３４２】
いくつかの実施形態では、式（ＩＸ）の化合物について、Ｒ２は、メチル、エチル、イソブチル、２－ヒドロキシエチル、２－メトキシエチル、ベンジル、またはフェネチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸ）の化合物について、Ｒ２はメチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸ）の化合物について、Ｒ２はエチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸ）の化合物について、Ｒ２はイソブチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸ）の化合物について、Ｒ２は２－ヒドロキシエチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸ）の化合物について、Ｒ２は２－メトキシエチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸ）の化合物について、Ｒ２はベンジルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸ）の化合物について、Ｒ２はフェネチルである。
【０３４３】
いくつかの実施形態では、式（ＩＸ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩および同位体変異体は、以下の構造を有する。
【０３４４】

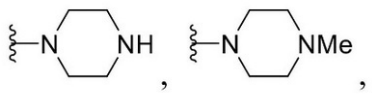
【化４８】



【０３４５】
式（ＩＸａ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩および同位体変異体が本明細書に開示され、
【０３４６】
【化４９】

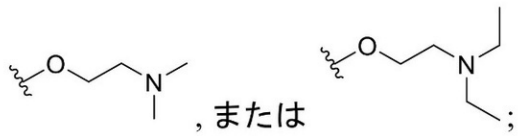


式中、
Ｒは－Ｈ、
【０３４７】
【化５０】

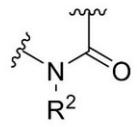


、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ３、
【０３４８】

【化５１】

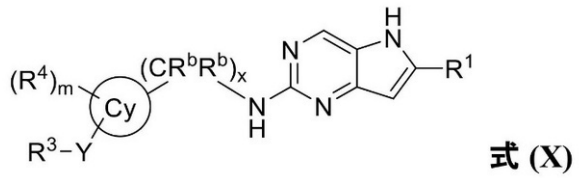


であり、
Ｒ１はＣ１－６アルキルまたは６員～１０員のアリールであり、
ＡとＤは独立してＮまたはＣＨであり、
ＥはＮ、ＣＨ、またはＣＲであり、
ＢとＣは独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣ－Ｃｌであり、
Ｒ３はＨであり、あるいは、
Ｒ３は、１つの利用可能な環位置で、Ｃ－Ｃｌ、Ｃ－Ｆ、Ｃ－ＯＣＨ３、Ｃ－Ｃ（ＣＨ３）３、またはＣ－ＯＨであり、および、
Ｘ－ＹはＣ＝Ｃまたは
【０３４９】
【化５２】



であり、Ｒ２は、－Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、Ｃ１－６アルキル－ＯＣ１－６アルキル、またはＣ１－６アルキル－アリールである。
【０３５０】
いくつかの実施形態では、式（ＩＸａ）の化合物について、Ｒ１はメチル、エチル、またはプロピルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸａ）の化合物について、Ｒ１はメチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸａ）の化合物について、Ｒ１はエチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸａ）の化合物について、Ｒ１はプロピルである。
【０３５１】
いくつかの実施形態では、式（ＩＸａ）の化合物について、Ｒ２は、メチル、エチル、イソブチル、２－ヒドロキシエチル、２－メトキシエチル、ベンジル、またはフェネチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸａ）の化合物について、Ｒ２はメチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸａ）の化合物について、Ｒ２はエチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸａ）の化合物について、Ｒ２はイソブチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸａ）の化合物について、Ｒ２は２－ヒドロキシエチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸａ）の化合物について、Ｒ２は２－メトキシエチルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸａ）の化合物について、Ｒ２はベンジルである。いくつかの実施形態では、式（ＩＸａ）の化合物について、Ｒ２はフェネチルである。
【０３５２】
式（Ｘ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、
【０３５３】

【化５３】



式 (X)

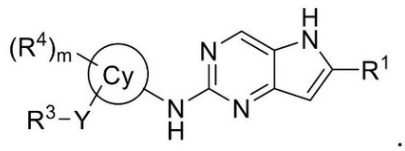
式中、
Ｃｙは、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、６員～１０員のアリール、またはＣ２－９ヘテロアリールであり、
Ｙは存在しないか、－ＣＲｂＲｂ－、－Ｏ－、－ＮＲｂ－、または－Ｓ（Ｏ）ｎ－であり、
Ｒ１は、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、６員～１０員のアリール、またはＣ２－９ヘテロアリールであり、これらは各々、１～３つのＲａで随意に置換され、
Ｒ３は－Ｈ、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、またはＣ２－９ヘテロアリールであり、ヘテロシクロアルキルとヘテロアリールは、１～３個の－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＯＲｂ、Ｃ１－４アルキル、－Ｃ１－３アルキル－ＯＲｂ、－Ｃ１－３アルキル－ＮＲｂＲｂ、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４ハロアルコキシ、Ｃ３－８シクロアルキル、－ＮＲｂＲｂ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲｂＲｂ、－ＮＲｂＣ（Ｏ）ＮＲｂＲｂ、－Ｓ（Ｏ）ｎＮＲｂＲｂ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｂ、－ＯＣ（Ｏ）ＯＲｂ、－Ｓ（Ｏ）ｎＲｂ、－ＮＲｂＳ（Ｏ）ｎＲｂ、－Ｃ（Ｓ）ＯＲｂ、－ＯＣ（Ｓ）Ｒｂ、－ＮＲｂＣ（Ｏ）Ｒｂ、－Ｃ（Ｓ）ＮＲｂＲｂ、－ＮＲｂＣ（Ｓ）Ｒｂ、－ＮＲｂＣ（Ｏ）ＯＲｂ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲｂＲｂ、－ＮＲｂＣ（Ｓ）ＯＲｂ、－ＯＣ（Ｓ）ＮＲｂＲｂ、－ＮＲＣ（Ｓ）ＮＲｂＲｂ、－Ｃ（Ｓ）Ｒｂ、または－Ｃ（Ｏ）Ｒｂで随意に置換され、
Ｒ４はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＲｂＲｂ、－ＯＲｂ、Ｃ１－４アルキル、－Ｃ１－３アルキル－ＯＲｂ、－Ｃ１－３アルキル－ＮＲｂＲｂ、Ｃ１－４ハロアルキル、またはＣ１－４ハロアルコキシであり、
Ｒａはそれぞれ独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、ＯＲｂ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４ハロアルコキシ、－Ｃ１－３アルキル－ＯＲｂ、または－Ｃ１－３アルキル－ＮＲｂＲｂであり、
Ｒｂはそれぞれ独立して、－ＨまたはＣ１－４アルキルであり、
Ｘは０、１、２、３、または４であり、
ｍはそれぞれ独立して、０、１、２、または３であり、および、
ｎはそれぞれ独立して０、１、または２である。

【０３５４】

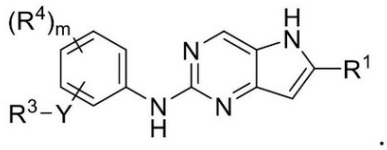
式（Ｘａ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示される。

【０３５５】

【化５４】



【０３５６】
式（Ｘｂ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示される。
【０３５７】
【化５５】



.

【０３５８】
いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ１は、随意に置換されたフェニル、随意に置換されたシクロペンチル、随意に置換されたシクロヘキシル、随意に置換されたチエニル、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたチアゾリル、随意に置換されたピロリル、随意に置換されたイミダゾリル、随意に置換されたフラニル、随意に置換されたオキサゾリル、随意に置換されたイソキサゾリル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたイソチアゾリル、随意に置換されたピリミジニル、随意に置換されたピラジニル、随意に置換されたピリダジニル、随意に置換されたオキサジアゾリル、随意に置換されたテトラヒドロピラニル、随意に置換されたトリアゾリル、または随意に置換されたチアジアゾリルである。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ１は、随意に置換されたフェニル、随意に置換されたシクロペンチル、随意に置換されたチエニル、または随意に置換されたテトラヒドロピラニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ１は、随意に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ１は、随意に置換されたシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ１は、随意に置換されたチエニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ１は、随意に置換されたテトラヒドロピラニルである。
【０３５９】
いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ３は随意に置換された単環式のヘテロシクロアルキルまたは随意に置換された単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ３は、随意に置換された単環式のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ３は、随意に置換された単環式のヘテロシクロアリールである。
【０３６０】
いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、ｍは０～３である。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、ｍは０である。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、ｍは１である。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、ｍは２である。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、ｍは３である。
【０３６１】
いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ３は、随意に置換されたアゼチジニル、随意に置換されたモルホリニル、随意に置換されたピペラジニル、随意に置換されたピペリジニル、随意に置換されたテトラヒドロピラニル、随意に置換されたピロリジニル、随意に置換されたチオモルホリニル、随意に置換されたテトラヒドロフラニル、随意に置換されたホモモルホリニル、随意に置換されたホモピペラジニル、随意に置換されたチオモルホリンジオキシド、または随意に置換されたチエノモルホリンオキシドである。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ３は、随意に置換されたモルホリニル、随意に置換されたピペラジニル、随意に置換されたピペリジニル、または随意

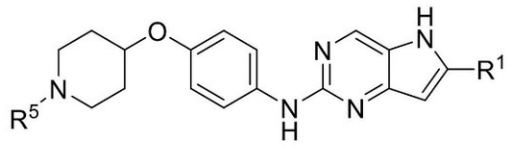
に置換されたリオモルホリニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ３は、随意に置換されたモルホリニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ３は、随意に置換されたピペラジニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ３は、随意に置換されたピペリジニルである。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、Ｒ３は、随意に置換されたチオモルホリニルである。

【０３６２】

式（Ｘｃ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、

【０３６３】

【化５６】



式 (Xc)

式中、

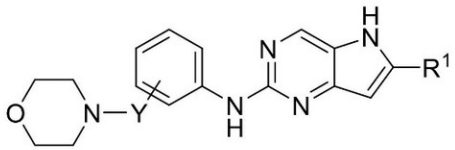
Ｒ５はＣ１－４アルキルまたは－Ｃ１－３アルキル－ＯＲｂである。

【０３６４】

式（Ｘｄ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、

【０３６５】

【化５７】



式 (Xd)

式中、

Ｙは存在しないか、または－ＣＨ２－であり、および、

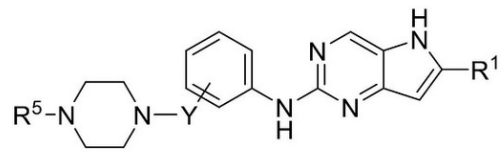
Ｙはフェニル環のメタ位置またはパラ位置に結合している。

【０３６６】

式（Ｘｅ）の構造を有するＲＩＰＫ２のアンタゴニストまたは部分アンタゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または同位体変異体が本明細書に開示され、

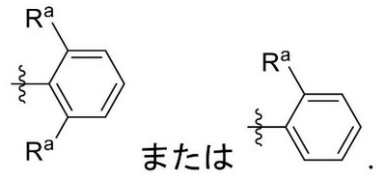
【０３６７】

【化５８】

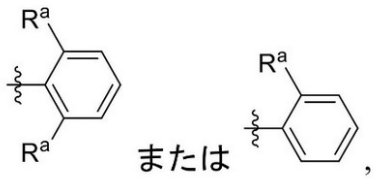


式 (Xe)

式中、
R^5は－Ｈ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、または－Ｃ$_{1-3}$アルキル－ＯＲ^{b}であり、
Ｙは存在しないか、または－ＣＨ$_2$－であり、および、
Ｙはフェニル環のメタ位置またはパラ位置に結合している。
【０３６８】
いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、R^1は
【０３６９】
【化５９】



である。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物について、R^1は
【０３７０】
【化６０】



であり、ここで、R^aはそれぞれ独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、または－ＣＨ$_3$である。
【０３７１】
ＣＤ３０リガンド（ＣＤ３０Ｌ）（Ｅｎｔｒｅｚ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：９４３）のモジュレーターを含む追加の治療薬が本明細書に開示されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ３０Ｌのモジュレーターは、ＣＤ３０Ｌのアゴニストまたはアンタゴニストである。いくつかの例では、ＣＤ３０Ｌのアンタゴニストは ＣＤ３０Ｌの阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＣＤ３０Ｌの阻害剤は、ＣＤ３０Ｌ、ＣＤ３０、またはＣＤ３０ＬとＣＤ３０との結合に直接あるいは間接的に干渉する分子に直接または間接的に、特異的に結合する。いくつかの実施形態では、本明細書で使用されるように、ＣＤ３０Ｌの阻害剤は、ＣＤ３０への結合などのＣＤ３０Ｌの少なくとも１つの機能的活性を調節する薬剤を含む。ＣＤ３０Ｌの阻害剤の非限定的な例として、抗ＣＤ３０Ｌ抗体またはその抗原結合フラグメントなどのポリペプチド、ならびに核酸、例えば、アンチセンス構築物、ｓｉＲＮＡ、およびリボザイムを含む、ＣＤ３０Ｌに特異的に結合する薬剤を含む。アンチセンス構築物は、細胞内で転写されると、ＣＤ３０ＬをコードするｍＲＮＡの一部に相補的なＲＮＡを生成する発現プラスミド、およびＣＤ３０Ｌ　ｍＲＮＡでハイブリダイズすることによりタンパク質発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ３０Ｌの阻害剤は、ＣＤ３０Ｌ活性に結合し、かつそれを阻害する活性薬剤として、非ポリペプチド部分または非核酸部分を含む。
【０３７２】
いくつかの実施形態では、ＣＤ３０Ｌの阻害剤は、ＣＤ３０Ｌおよび／またはＣＤ３０に結合するポリペプチドである。場合によっては、前記ポリペプチドはＣＤ３０ポリペプチドまたはその一部であり、この一部はＣＤ３０Ｌに結合する能力を保持している。ＣＤ３０ポリペプチドの一部は、配列番号：５３または配列番号：５４を有するヒトＣＤ３０、

あるいは任意のＣＤ３０タンパク質コード化アイソフォーム（例えば、Ｐ２８９０８）の配列に対して少なくとも約８５％、９０％、または９５％の同一性を有する少なくとも約１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、または５０個のアミノ酸を含む。例えば、ＣＤ３０Ｌの阻害剤は、ヒトＣＤ３０の細胞外領域のすべてまたは一部を含むＣＤ３０ポリペプチドを含んでいる。いくつかの実施形態では、ＣＤ３０ポリペプチドは、ＣＤ３０に対して少なくとも約８５％、９０％、または９５％の配列同一性を有する、配列番号：２０１８のアミノ酸１９～３９０またはその結合フラグメントを含んでいる。いくつかの実施形態では、ＣＤ３０ポリペプチドは哺乳動物ＣＤ３０の相同体であり、例えば、ＣＤ３０ＬのＣＤ３０ポリペプチド阻害剤は、ウイルスＣＤ３０ポリペプチドまたはそのフラグメントである。非限定的な例として、ウイルスＣＤ３０ポリペプチドは、エクトロメリアウイルスまたは牛痘ウイルスなどのポックスウイルス由来のウイルスＣＤ３０を含む。

【０３７３】

非限定的な例では、前記阻害剤は抗ＣＤ３０Ｌ抗体または抗ＣＤ３０抗体である。本明細書では、抗体は、完全長の抗体の抗原結合フラグメント、例えばＦａｂまたはｓｃＦｖを含む。いくつかの実施形態では、前記抗体はＣＤ３０Ｌの細胞外ドメインに結合する。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、３つの相補性決定領域：ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖と、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖とを含んでいる。いくつかの実施形態では、前記抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１００を含むＨＣＤＲ１、配列番号：２０１０１を含むＨＣＤＲ２、配列番号：２０１０２を含むＨＣＤＲ３、配列番号：２０１０３を含むＬＣＤＲ１、配列番号：２０１０４を含むＬＣＤＲ２、および配列番号：２０１０５を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。

【０３７４】

いくつかの実施形態では、前記抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１０６を含むＨＣＤＲ１、配列番号：２０１０７を含むＨＣＤＲ２、配列番号：２０１０８を含むＨＣＤＲ３、配列番号：２０１０９を含むＬＣＤＲ１、配列番号：２０１１０を含むＬＣＤＲ２、および配列番号：２０１１１を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。

【０３７５】

いくつかの実施形態では、前記抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１１２を含むＨＣＤＲ１、配列番号：２０１１３を含むＨＣＤＲ２、配列番号：２０１１４を含むＨＣＤＲ３、配列番号：２０１１５を含むＬＣＤＲ１、配列番号：２０１１６を含むＬＣＤＲ２、および配列番号：２０１１７を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。

【０３７６】

いくつかの実施形態では、前記抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１１８を含むＨＣＤＲ１、配列番号：２０１１９を含むＨＣＤＲ２、配列番号：２０１２０を含むＨＣＤＲ３、配列番号：２０１２１を含むＬＣＤＲ１、配列番号：２０１２２を含むＬＣＤＲ２、および配列番号：２０１２３を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。

【０３７７】

いくつかの実施形態では、前記抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１２４を含むＨＣＤＲ１、配列番号：２０１２５を含むＨＣＤＲ２、配列番号：２０１２６を含むＨＣＤＲ３、配列番号：２０１２７を含むＬＣＤＲ１、配列番号：２０１２８を含むＬＣＤＲ２、および配列番号：２０１２９を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。

【０３７８】

いくつかの実施形態では、前記抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１３０を含むＨＣＤＲ１、配列番号：２０１３１を含むＨＣＤＲ２、配列番号：２０１３２を含むＨＣＤＲ３、配列番号：２０１３３を含むＬＣＤＲ１、配列番号：２０１３４を含むＬＣＤＲ２、および配列番号：２０１３５を含むＬＣＤＲ３を含んでいる。

【０３７９】

場合によっては、抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１３６を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号：２０１３７を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場

合によっては、抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１３８を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号：２０１３９を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合によっては、抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１４０を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号：２０１４１を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合によっては、抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１４２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号：２０１４３を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合によっては、抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１４４を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号：２０１４５を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合によっては、抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１４６を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号：２０１５４を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合によっては、抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１４７を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号：２０１５４を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合によっては、抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１４８を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号：２０１５４を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合によっては、抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１４９を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号：２０１５４を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合によっては、抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１５０を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号：２０１５４を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合によっては、抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１５１を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号：２０１５４を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合によっては、抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１５２を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号：２０１５４を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。場合によっては、抗ＣＤ３０Ｌ抗体は、配列番号：２０１５３を含む重鎖（ＨＣ）可変ドメイン、および配列番号：２０１５４を含む軽鎖（ＬＣ）可変ドメインを含んでいる。

【０３８０】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ３０抗体は、配列番号：５５を含む重鎖可変領域、および配列番号：５６を含む軽鎖可変領域を含んでいる。抗ＣＤ３０抗体の非限定的な例として、ＭＤＸ－０６０、Ｂｅｒ－Ｈ２、ＳＧＮ－３０（ｃＡＣ１０）、Ｋｉ－４．ｄｇＡ　ＨＲＳ－３／Ａ９、ＡＦＭ１３、およびＨ２２ｘＫｉ－４が挙げられる。

【０３８１】

いくつかの実施形態では、前記抗ＣＤ３０の抗体は抗体薬物コンジュゲートを含む。非限定的な例として、抗体薬物コンジュゲートは、ブレンツキシマブ、すなわちモノメチルオーリスタチンＥにコンジュゲートした抗ＣＤ３０の抗体である。

【０３８２】

【表５－１】

表 3. 例示的な CD30 リガンド抗体

抗体	SEQ ID NO	配列
HCDR1 A1	20100	SYIWS
HCDR2 A1	20101	RIYASGNTNYNPSLKS
HCDR3 A1	20102	DYRVAGTYYYYYGLDV
LCDR1 A1	20103	TGTSSDVGVYDYVS
LCDR2 A1	20104	EVSNRPS
LCDR3 A1	20105	SSYTSRSTWV
HCDR1 A2	20106	SYYWT
HCDR2 A2	20107	RIYTSGITNYNPSLKS
HCDR3 A2	20108	ERVVGASRYYYYGVDV
LCDR1 A2	20109	TGTSSDVGLYNYVS
LCDR2 A2	20110	EVNNRPS
LCDR3 A2	20111	SSYTSSSTWV
HCDR1 A3	20112	SYYWT
HCDR2 A3	20113	RIYTSGITNYNPSLKS
HCDR3 A3	20114	ERVVGASRYYYYGVDV
LCDR1 A3	20115	TGTSSDIGLYDYVS
LCDR2 A3	20116	EVNNRPS
LCDR3 A3	20117	SSYTSSSTWV
HCDR1 A4	20118	SYSWS
HCDR2 A4	20119	RTSTSGRNNYNPSLKS
HCDR3 A4	20120	DFTIAARRYYYYGMDV
LCDR1 A4	20121	TGTSSDIGLYNYVS
LCDR2 A4	20122	EVINRPS
LCDR3 A4	20123	SSYTSSSTWV
HCDR1 A5	20124	NNYWS
HCDR2 A5	20125	RVYSSGLTNYKPSLKS
HCDR3 A5	20126	ERATVTTRYHYDGMDV
LCDR1 A5	20127	TGSSSDIGTYNYVS
LCDR2 A5	20128	EVNNRPS
LCDR3 A5	20129	SSYSSSSTWV
HCDR1 A6	20130	SYYWS
HCDR2 A6	20131	RIFASGSTNYNPSLRS
HCDR3 A6	20132	ERVGVQDYYHYSGMDV
LCDR1 A6	20133	TGTSSDVGLYNYVS
LCDR2 A6	20134	EVSKRPS
LCDR3 A6	20135	SSYTSSSTWV
HC Var 1	20136	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWTWIR QPAGKGLEWIGRIYTSGITNYNPSLKSRVTMSVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARERVVGASRYYYYGVD VWGQGTTVTVSS
LC Var 1	20137	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGLYNYVSWY QQHPDKAPKLMIFEVNNRPSGVSNRFSGSNSGNTASL TISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL

【０３８３】

【表５－２】

抗体	SEQ ID NO	配列
HC Var 2	20138	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWTWIR QPAGKGLEWIGRIYTSGITNYNPSLKSRVTMSVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARERVVGASRYYYYGVD VWGQGTTVTVSS
LC Var 2	20139	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGLYDYVSWYQ QHPDRAPKLIIFEVNNRPSGVSYRFSGSNSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL
HC Var 3	20140	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYSWSWIR QPAGKGLEWIGRTSTSGRNNYNPSLKSRVTMSVDTSK NQFSLKLNSVTAADTAVYYCARDFTIAARRYYYYGM DVWGQGTTVTVSS
LC Var 3	20141	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGLYNYVSWYQ QHPGKAPKLIIYEVINRPSGVSNRFSGSESGNTASLTIS GLQAEDEANYYCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL
HC Var 4	20142	QVQLQESGPRLVKPSETLSLTCTVSGGSITNNYWSWIR QPAGKGLEWIGRVYSSGLTNYKPSLKSRVTMSVDTSK NQFSLRLNSVTAADTAVYYCARERATVTTRYHYDGM DVWGQGTSVTVSS
LC Var 4	20143	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDIGTYNYVSWYQ QYPGKAPELMIYEVNNRPSGVSDRFSGSTSGNTASLTI SGLQANDEADYYCSSYSSSSTWVFGGGTKLTVL
HC Var 5	20144	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPAGKGLEWIGRIFASGSTNYNPSLRSRVTMSRDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAKERVGVQDYYHYSGMD VWGQGTTVTVSS
LC Var 5	20145	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGLYNYVSWY QQQPGKAPKLMIYEVSKRPSGVSNRFSGSTSGNTASLT ISGLQADDEADYSCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL
HC Var 6	20146	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGNTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSMTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLDV WGQGTTVTVSS
HC Var 7	20147	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGNTNYNPSLKSRVTMSVDTSKN QFSLKLSSMTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLD VWGQGTTVTVSS
HC Var 8	20148	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGNTNYNPSLKSRVTMSVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLD VWGQGTTVTVSS
HC Var 9	20149	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGQTNYNPSLKSRVTMSVDTSKN QFSLKLSSMTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLD VWGQGTTVTVSS
HC Var 10	20150	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGQTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLDV WGQGTTVTVSS

【０３８４】

【表５－３】

抗体	SEQ ID NO	配列
HC Var 11	20151	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGNTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLDV WGQGTTVTVSS
HC Var 12	20152	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGQTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSMTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLDV WGQGTTVTVSS
HC Var 13	20153	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGQTNYNPSLKSRVTMSVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLD VWGQGTTVTVSS
LC Var 6-13	20154	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGVYDYVSWY QQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASL TISGLQTEDEADYYCSSYTSRSTWVFGGGTKLTVL

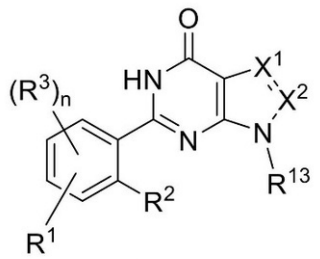
【０３８５】

Ｇタンパク質共役型受容体３５（ＧＰＲ３５）（Ｅｎｔｒｅｚ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：２８５９）の発現および／または活性を改変するのに有効な追加の治療薬（例えば、ＧＰＲ３５のモジュレーター）が本明細書で開示されている。代替的にあるいは追加的に、本明細書で開示される組成物、キット、および方法は、治療薬またはその使用を含むおよび／または利用することがあり、ここで、上記治療薬は、ＧＰＲ３５を含む経路の上流あるいは下流で機能するタンパク質の発現および／または活性を改変する。いくつかの実施形態では、ＧＰＲ３５のモジュレーターは、対象におけるＧＰＲ３５の活性または発現を増加または活性化させるのに有効である（例えば、アゴニストまたは部分アゴニスト）。いくつかの実施形態では、ＩＬ１８Ｒ１のモジュレーターは、ＧＰＲ３５の活性または発現を低下または減少させるのに有効である（例えば、アンタゴニストあるいは部分アンタゴニスト）。

【０３８６】

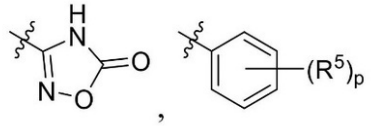
いくつかの例では、治療薬はＧＰＲ３５のアンタゴニストである。いくつかの例では、アンタゴニストはインバースアゴニストとして機能する。インバースアゴニストの非限定的な例は、ＭＬ１４５とＭＬ１４４である。いくつかの例では、治療薬は、ＧＰＲ３５のアロステリックモジュレーターである。本明細書に開示される方法は、ＧＰＲ３５のモジュレーターのみを投与する工程を含み得る。他の例では、本明細書で開示される方法は、本明細書で開示される別の治療薬（例えば、抗ＴＬ１Ａ抗体）、栄養ベースの治療、性質ベースの治療、食事ベースの治療、またはそれらの組み合わせとともに、ＧＰＲ３５のモジュレーターのみを投与する工程を含み得る。

【０３８７】
いくつかの例では、治療薬は小分子薬物である。非限定的な例として、小分子薬物は化学化合物であり得る。場合によっては、小分子は、約１，０００Ｄａ未満、約９００Ｄａ未満、または約８００Ｄａ未満の分子量を有する。場合によっては、小分子は、約５０Ｄａ～約１，０００Ｄａの分子量を有する。いくつかの例では、治療薬は大分子薬物である。大分子薬物は通常、ペプチドまたは核酸を含む。非限定的な例として、大分子薬物は抗体または抗原結合抗体フラグメントを含み得る。いくつかの例では、治療薬は小分子および大分子を含む。非限定的な例として、治療薬は抗体－薬物コンジュゲートを含み得る。
【０３８８】
いくつかの例では、治療薬はＧＰＲ３５に結合する小分子である。いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子はＧＰＲ３５アゴニストである。いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子はＧＰＲ３５部分アゴニストである。いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子はＧＰＲ３５アンタゴニストである。いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子はＧＰＲ３５部分アゴニストである。
【０３８９】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、
【０３９０】
【化６１】



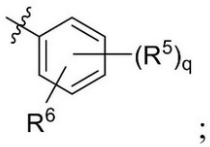
式 (I);

式中、
Ｘ１とＸ２は独立して、ＮとＣＲ１４から選択され、
Ｒ１は、－ＣＨ２Ｒ４、－ＣＮ、－Ｂ（ＯＨ）２、－Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、Ｃ３－８シクロアルキル、
【０３９１】
【化６２】



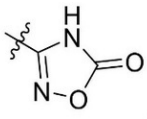
、または、１、２、または３つのＲ８基で随意に置換された５員または６員のヘテロアリールであり、
Ｒ２は、Ｈ、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキルであり、

Ｒ３はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ４は
【０３９２】
【化６３】

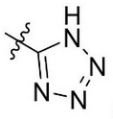


；

であり、
Ｒ５はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ハロアルキル－ＯＨ、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、およびＣ１－９ヘテロアリールから選択され、ここで、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ１－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、およびＣ２－９ヘテロシクロアルキルから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換され、ならびに、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、およびオキソから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換され、
Ｒ６は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ７、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、または、
【０３９３】
【化６４】



，または



；

であり、
Ｒ７はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ８はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ

）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ハロアルコキシ－ＯＨ、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、およびＣ１－９ヘテロアリールから選択され、ここで、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ１－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、およびＣ２－９ヘテロシクロアルキルから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換され、ならびに、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、およびオキソから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換され、

Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、

Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、－Ｎ（Ｒ１１）２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、

Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、

Ｒ１２は独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、

Ｒ１３は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、

Ｒ１４はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、

ｎは０、１、２、または３であり、

ｐは０、１、２、３、４、または５であり、ならびに、

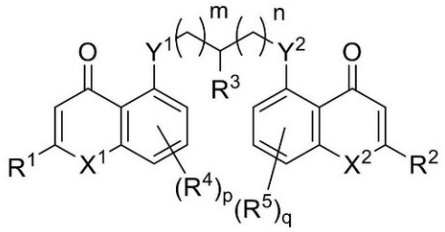
ｑは０、１、２、３、または４である。

【０３９４】

いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、

【０３９５】

【化６５】



式 (II);

式中、
Ｘ１、Ｘ２、Ｙ１、およびＹ２は独立して、Ｏ、ＮＲ１３、およびＣ（Ｒ１４）２から選択され、
Ｒ１とＲ２は独立して、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、および－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２から選択され、
Ｒ３は、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ４とＲ５はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、

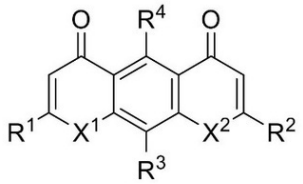
Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１３はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、
Ｒ１４はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、
ｍは、１、２、３、４、または５であり、
ｎは、１、２、３、４、または５であり、
ｐは０、１、２、または３であり、および、
ｑは０、１、２、または３である。

【０３９６】

いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＩＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり：

【０３９７】

【化６６】



式 (III);

式中、
Ｘ１とＸ２は独立して、Ｏ、ＮＲ１３、およびＣ（Ｒ１４）２から選択され、
Ｒ１とＲ２は独立して、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、および－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２から選択され、
Ｒ３とＲ４は独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロア

ルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、

Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、

Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、

Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、

Ｒ１３はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、ならびに、

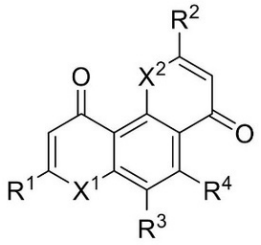
Ｒ１４はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択される。

【０３９８】

いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、

【０３９９】

【化６７】



式 (IV);

式中、

Ｘ１とＸ２は独立して、Ｏ、ＮＲ１３、およびＣ（Ｒ１４）２から選択され、

Ｒ１とＲ２は独立して、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、および－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２から選択され、

Ｒ３とＲ４は独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ

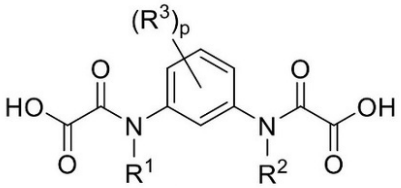
１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１３はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、ならびに、
Ｒ１４はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択される。

【０４００】

いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（Ｖ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、

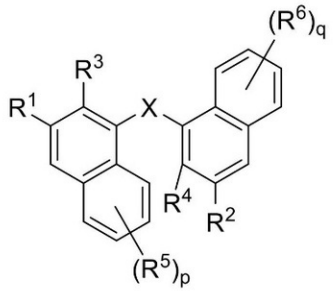
【０４０１】

【化６８】



式 (V);

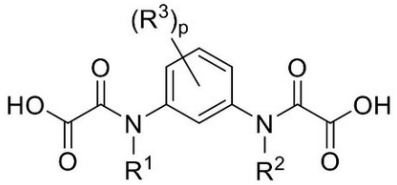
式中、
R^1とR^2は独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、－C_{1-6}アルキル－C_{3-8}シクロアルキル、フェニル、－C_{1-6}アルキル－フェニル、およびC_{2-9}ヘテロアリールから選択され、
R^3はそれぞれ独立して、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^9、－SR^9、－$N(R^{10})_2$、－S(O)R^9、－$S(O)_2R^9$、－$NHS(O)_2R^9$、－$S(O)_2N(R^{10})_2$、－C(O)R^9、－C(O)OR^{10}、－OC(O)R^9、－C(O)$N(R^{10})_2$、－$OC(O)N(R^{10})_2$、－$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$、－$NR^{10}C(O)R^9$、－$NR^{10}C(O)OR^9$、C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル－OH、－C_{1-6}アルキル－OR^9、－C_{1-6}アルキル－$N(R^{10})_2$、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、および－C_{1-6}アルキル－C_{3-8}シクロアルキルから選択され、
R^9はそれぞれ独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、－C_{1-6}アルキル－C_{3-8}シクロアルキル、フェニル、－C_{1-6}アルキル－フェニル、C_{2-9}ヘテロシクロアルキル、－C_{1-6}アルキル－C_{2-9}ヘテロシクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、および－C_{1-6}アルキル－C_{2-9}ヘテロアリールから選択され、C_{1-6}アルキル、フェニル、－C_{1-6}アルキル－フェニル、－C_{1-6}アルキル－C_{2-9}ヘテロシクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、および－C_{1-6}アルキル－C_{2-9}ヘテロアリールは、C_{1-6}アルキル、－OR^{11}、－$N(R^{11})_2$、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、－C(O)R^{12}、および－C(O)OR^{12}から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
R^{10}はそれぞれ独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、－C_{1-6}アルキル－C_{3-8}シクロアルキル、フェニル、－C_{1-6}アルキル－フェニル、およびC_{2-9}ヘテロアリールから選択され、C_{1-6}アルキル、フェニル、－C_{1-6}アルキル－フェニル、およびC_{2-9}ヘテロアリールは、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、および－$N(R^{11})_2$から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのR^{10}、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、C_{1-6}アルキル、オキソ、および－C(O)OHから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
R^{11}はそれぞれ独立して、HとC_{1-6}アルキルから選択され、
R^{12}はそれぞれ独立して、HとC_{1-6}アルキルから選択され、ならびに、
pは０、１、２、３、または４である。
【０４０２】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＶＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、
【０４０３】
【化６９】



式 (IV);

式中、
X^1とX^2は独立して、O、NR^{13}、および$C(R^{14})_2$から選択され、
R^1とR^2は独立して、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-NHS(O)_2R^9$、$-S(O)_2N(R^{10})_2$、$-C(O)R^9$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^9$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-OC(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)R^9$、$-NR^{10}C(O)OR^9$、C_{1-6}アルキル、$-C_{1-6}$アルキル$-OH$、$-C_{1-6}$アルキル$-OR^9$、および$-C_{1-6}$アルキル$-N(R^{10})_2$から選択され、
R^3とR^4は独立して、H、ハロゲン、$-CN$、$-OH$、$-OR^9$、$-SR^9$、$-N(R^{10})_2$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-NHS(O)_2R^9$、$-S(O)_2N(R^{10})_2$、$-C(O)R^9$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^9$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-OC(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)R^9$、$-NR^{10}C(O)OR^9$、C_{1-6}アルキル、$-C_{1-6}$アルキル$-OH$、$-C_{1-6}$アルキル$-OR^9$、$-C_{1-6}$アルキル$-N(R^{10})_2$、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、および$-C_{1-6}$アルキル$-C_{3-8}$シクロアルキルから選択され、
R^9はそれぞれ独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、$-C_{1-6}$アルキル$-C_{3-8}$シクロアルキル、フェニル、$-C_{1-6}$アルキル$-$フェニル、C_{2-9}ヘテロシクロアルキル、$-C_{1-6}$アルキル$-C_{2-9}$ヘテロシクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、および$-C_{1-6}$アルキル$-C_{2-9}$ヘテロアリールから選択され、C_{1-6}アルキル、フェニル、$-C_{1-6}$アルキル$-$フェニル、$-C_{1-6}$アルキル$-C_{2-9}$ヘテロシクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、および$-C_{1-6}$アルキル$-C_{2-9}$ヘテロアリールは、C_{1-6}アルキル、$-OR^{11}$、$-N(R^{11})_2$、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、$-C(O)R^{12}$、および$-C(O)OR^{12}$から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
R^{10}はそれぞれ独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、$-C_{1-6}$アルキル$-C_{3-8}$シクロアルキル、フェニル、$-C_{1-6}$アルキル$-$フェニル、およびC_{2-9}ヘテロアリールから選択され、C_{1-6}アルキル、フェニル、$-C_{1-6}$アルキル$-$フェニル、およびC_{2-9}ヘテロアリールは、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、および$-N(R^{11})_2$から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのR^{10}、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、C_{1-6}アルキル、オキソ、および$-C(O)OH$から独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
R^{11}はそれぞれ独立して、HとC_{1-6}アルキルから選択され、
R^{12}はそれぞれ独立して、HとC_{1-6}アルキルから選択され、
R^{13}はそれぞれ独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、$-C_{1-6}$アルキル$-C_{3-8}$シクロアルキル、フェニル、$-C_{1-6}$アルキル$-$フェニル、およびC_{2-9}ヘテロアリールから選択され、ならびに、
R^{14}はそれぞれ独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、$-C_{1-6}$アルキル$-C_{3-8}$シクロアルキル、フェニル、$-C_{1-6}$アルキル$-$フェニル、C_{2-9}ヘテロシクロアルキル、$-C_{1-6}$アルキル$-C_{2-9}$ヘテロシクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、および$-C_{1-6}$アルキル$-C_{2-9}$ヘテロアリールから選択される。
【０４０４】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（Ｖ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、
【０４０５】

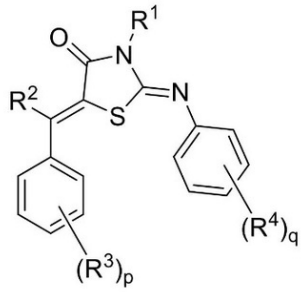
【化７０】



式 (V);

式中、
Ｒ１とＲ２は独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、
Ｒ３はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、ならびに、
ｐは０、１、２、３、または４である。
【０４０６】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＶＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり：
【０４０７】

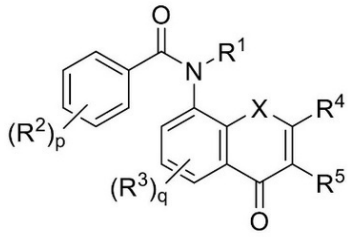
【化７１】



式 (VII);

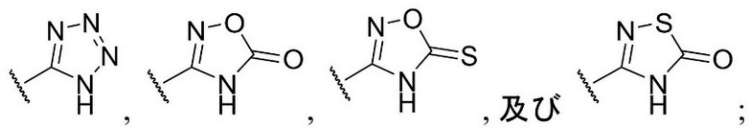
Ｒ１は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、
Ｒ２は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ３とＲ４はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、

Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
ｐは０、１、２、３、または４であり、ならびに、
ｑは０、１、２、３、または４である。
【０４０８】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＶＩＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり：
【０４０９】
【化７２】



式 (VIII);

式中、
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＳＯ２－から選択され、
Ｒ１は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、
Ｒ２とＲ３はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ４は－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、
【０４１０】
【化７３】



から選択され、
Ｒ５は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、

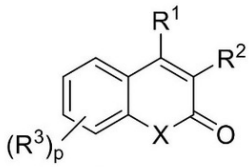
Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
ｐは０、１、２、３、または４であり、および、
ｑは０、１、２、または３である。

【０４１１】

いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＩＸ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり：

【０４１２】

【化７４】

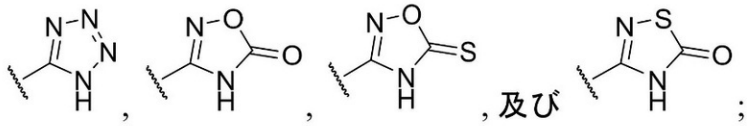


式 (IX);

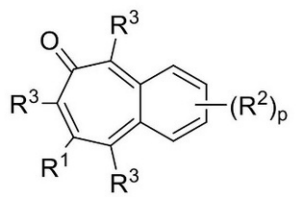
式中、
Ｘは－Ｏ－および－Ｓ－から選択され、
Ｒ１は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ２は－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、

【０４１３】

【化７５】

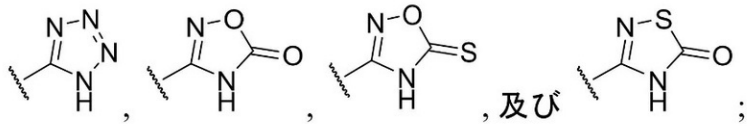


から選択され、
Ｒ３はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、ＮＯ２、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、ならびに、
ｐは０、１、２、３、または４である。
【０４１４】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（Ｘ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり：
【０４１５】
【化７６】



式 (X);

式中、
R^1は－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{10}、
【０４１６】
【化７７】

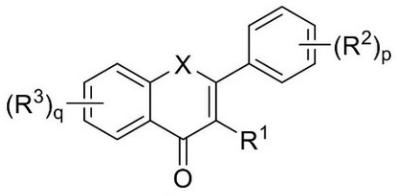


から選択され、
R^2はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯR^9、－ＳR^9、－Ｎ（R^{10}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）R^9、－Ｓ（Ｏ）$_2R^9$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2R^9$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{10}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^9、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{10}、－ＯＣ（Ｏ）R^9、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、－ＮR^{10}Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、－ＮR^{10}Ｃ（Ｏ）R^9、－ＮR^{10}Ｃ（Ｏ）ＯR^9、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯR^9、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（R^{10}）$_2$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、およびＣ$_{1-6}$アルキル－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルから選択され、
R^3はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、ＮＯ$_2$、－ＯR^9、－ＳR^9、－Ｎ（R^{10}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）R^9、－Ｓ（Ｏ）$_2R^9$、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2R^9$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{10}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^9、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{10}、－ＯＣ（Ｏ）R^9、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、－ＮR^{10}Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、－ＮR^{10}Ｃ（Ｏ）R^9、－ＮR^{10}Ｃ（Ｏ）ＯR^9、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯR^9、－Ｃ$_{1-6}$アルキルＮ（R^{10}）$_2$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、およびＣ$_{1-6}$アルキル－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルから選択され、
R^9はそれぞれ独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、フェニル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－フェニル、Ｃ$_{2-9}$ヘテロシクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ$_{2-9}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリール、およびＣ$_{1-6}$アルキル－Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリールから選択され、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－フェニル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ$_{2-9}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリール、およびＣ$_{1-6}$アルキル－Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリールは、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯR^{11}、－Ｎ（R^{11}）$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）R^{12}、および－Ｃ（Ｏ）ＯR^{12}から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
R^{10}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、フェニル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－フェニル、およびＣ$_{2-9}$ヘテロアリールから選択され、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－フェニル、およびＣ$_{2-9}$ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、および－Ｎ（R^{11}）$_2$から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのR^{10}、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ$_{1-6}$アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
R^{11}はそれぞれ独立して、ＨとＣ$_{1-6}$アルキルから選択され、
R^{12}はそれぞれ独立して、ＨとＣ$_{1-6}$アルキルから選択され、ならびに、
ｐは０、１、２、３、または４である。
【０４１７】

いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、

【０４１８】

【化７８】



式 (XI);

式中、

Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＳＯ２－から選択され、

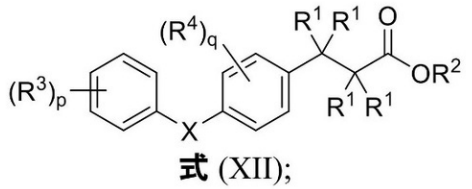
Ｒ１は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、

Ｒ２とＲ３はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、

Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、

Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、

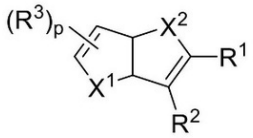
Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
ｐは０、１、２、３、または４であり、ならびに、
ｑは０、１、２、３、または４である。
【０４１９】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、
【０４２０】
【化７９】



式 (XII);

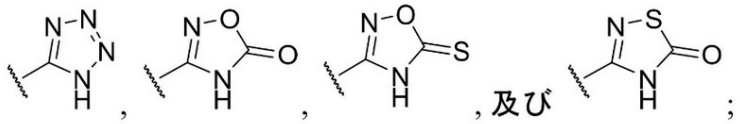
式中、
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ１３－、および－Ｃ（Ｒ１４）２－から選択され、
Ｒ１はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ２はＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ３とＲ４はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基

で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１３は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、
Ｒ１４は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、
ｐは０、１、２、３、または４であり、ならびに、
ｑは０、１、２、３、または４である。
【０４２１】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＩＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、
【０４２２】
【化８０】



式 (XIII);

式中、
Ｘ１とＸ２は独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１３－であり、
Ｒ１は－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、
【０４２３】
【化８１】



から選択され、
Ｒ２は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、

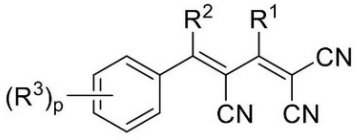
Ｒ３はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１３は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、ならびに、
ｐは０、１、または２である。

【０４２４】

いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、

【０４２５】

【化８２】



式 (XIV);

式中、
Ｒ１とＲ２は独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｎ

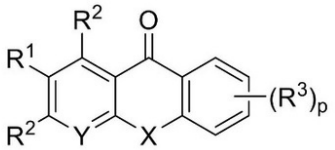
Ｒ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ３はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、ならびに、
ｐは０、１、２、３、または４である。

【０４２６】

いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、

【０４２７】

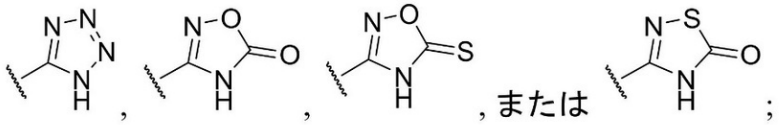
【化８３】



式 (XV);

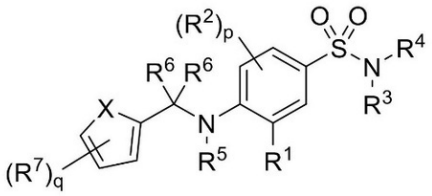
式中、
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＳＯ２－から選択され、
ＹはＮまたはＣＲ２であり、
Ｒ１は－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、

【０４２８】
【化８４】



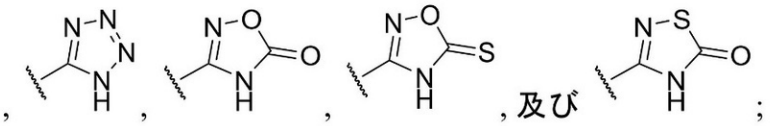
であり、
Ｒ２はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ３はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、ならびに、
ｐは０、１、２、３、または４である。
【０４２９】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＶＩ）の化合物、あるいは、

その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、
【０４３０】
【化８５】



式 (XVI);

式中、
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＮＲ１３－から選択され、
Ｒ１は－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、
【０４３１】
【化８６】



から選択され、
Ｒ２とＲ７はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ３とＲ４は、ＨとＣ１－６アルキルから独立して選択され、
Ｒ５は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、
Ｒ６は独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリ

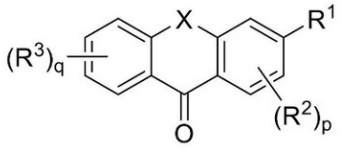
ールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１３は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、
ｐは０、１、２、または３であり、ならびに、
ｑは０、１、２、または３である。

【０４３２】

いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＶＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、

【０４３３】

【化８７】

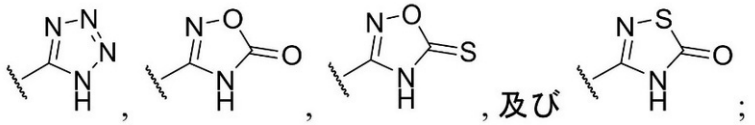


式 (XVII);

式中、
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＳＯ２－から選択され、
Ｒ１は－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、

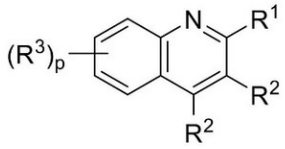
【０４３４】

【化８８】



から選択され、
Ｒ２とＲ３はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）

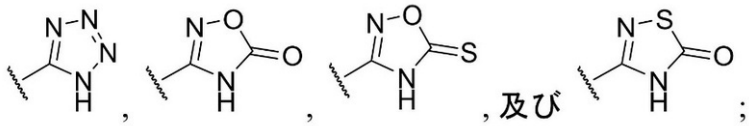
２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、
Ｒ１０はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基で随意に置換され、あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し、
Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され、
ｐは０、１、２、または３であり、ならびに、
ｑは０、１、２、３、または４である。
【０４３５】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、
【０４３６】
【化８９】



式 (XVIII);

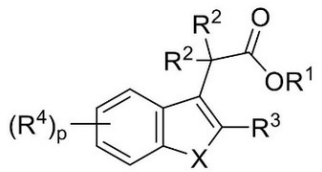
式中、
Ｒ１は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、
【０４３７】

【化９０】



から選択され、
Ｒ２は独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
各Ｒ３は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
各Ｒ９は独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、
各Ｒ１０は独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、または２つのＲ１０、およびそれらが結合する窒素原子は、組み合わされることで、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択される１、２、または３つの基により随意に置換される５員または６員ヘテロシクロアルキル環を形成し、
各Ｒ１１は独立して、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、
各Ｒ１２は独立して、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、ならびに
ｐは、０、１、２、３、または４である。
【０４３８】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＩＸ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、
【０４３９】

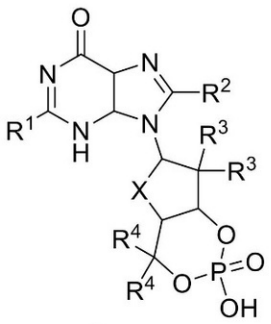
【化９１】



式 (XIX);

式中、
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＮＲ１３－から選択され、
Ｒ１は、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ２は独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ３は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
各Ｒ４は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
各Ｒ９は独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、
各Ｒ１０は独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン

、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、または２つのＲ１０、およびそれらが結合する窒素原子は、組み合わされることで、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択される１、２、または３つの基により随意に置換される５員または６員ヘテロシクロアルキル環を形成し、
各Ｒ１１は独立して、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、
各Ｒ１２は独立して、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１３は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、ならびに
ｐは、０、１、２、３、または４である。
【０４４０】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＸ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、
【０４４１】
【化９２】



式 (XX);

式中、
Ｘは、－Ｏ－および－Ｃ（Ｒ１４）２－から選択され、
Ｒ１は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ２は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
各Ｒ３と各Ｒ４は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ

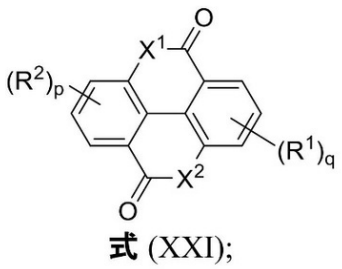
１０）、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
各Ｒ９は独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、
各Ｒ１０は独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、または２つのＲ１０、およびそれらが結合する窒素原子は、組み合わされることで、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択される１、２、または３つの基により随意に置換される５員または６員ヘテロシクロアルキル環を形成し、
各Ｒ１１は独立して、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、
各Ｒ１２は独立して、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、
各Ｒ１４は独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択される。

【０４４２】

いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＸＩ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、

【０４４３】

【化９３】



式 (XXI);

式中、
Ｘ１とＸ２は独立して、－Ｏ－および－Ｓ－から選択され、
各Ｒ１と各Ｒ２は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ

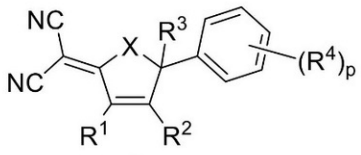
（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
各Ｒ９は独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、
各Ｒ１０は独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、または２つのＲ１０、およびそれらが結合する窒素原子は、組み合わされることで、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択される１、２、または３つの基により随意に置換される５員または６員ヘテロシクロアルキル環を形成し、
各Ｒ１１は独立して、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、
各Ｒ１２は独立して、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ１３は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、
ｐは、０、１、２、または３であり、
ｑは、０、１、２、または３である。

【０４４４】

いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＸＩＩ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、

【０４４５】

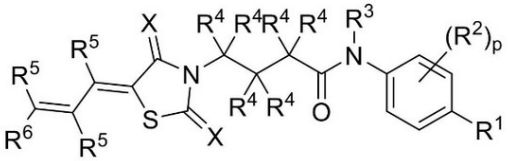
【化９４】



式 (XXII);

式中、
Ｘは、－Ｏ－および－Ｓ－から選択され、
Ｒ１、Ｒ２、およびＲ３は独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、

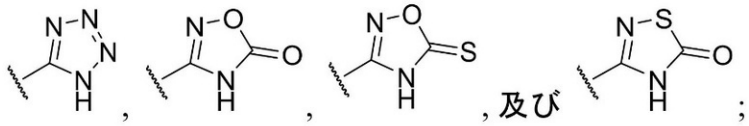
－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
各Ｒ４は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
各Ｒ９は独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、
各Ｒ１０は独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、または２つのＲ１０、およびそれらが結合する窒素原子は、組み合わされることで、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択される１、２、または３つの基により随意に置換される５員または６員ヘテロシクロアルキル環を形成し、
各Ｒ１１は独立して、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、
各Ｒ１２は独立して、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、ならびに
ｐは、０、１、２、３、または４である。
【０４４６】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＸＩＩＩ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、
【０４４７】
【化９５】



式 (XXIII);

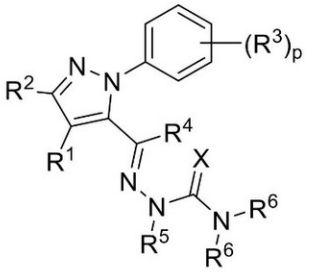
式中、
各Ｘは独立して、－Ｏ－および－Ｓ－から選択され、
Ｒ１は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、

【０４４８】
【化９６】



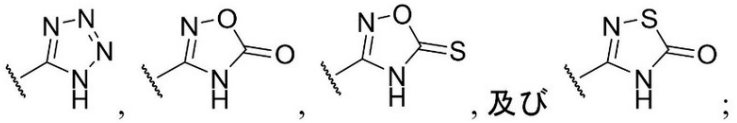
から選択され、
各Ｒ２は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ３は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、
各Ｒ４と各Ｒ５は独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ６は、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、およびフェニルから選択され、ここで、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、およびフェニルは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、
各Ｒ９は独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、
各Ｒ１０は独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン

、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、または２つのＲ１０、およびそれらが結合する窒素原子は、組み合わされることで、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択される１、２、または３つの基により随意に置換される５員または６員ヘテロシクロアルキル環を形成し、
各Ｒ１１は独立して、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、
各Ｒ１２は独立して、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、ならびに
ｐは、０、１、２、３、または４である。
【０４４９】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＸＩＶ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であり、
【０４５０】
【化９７】



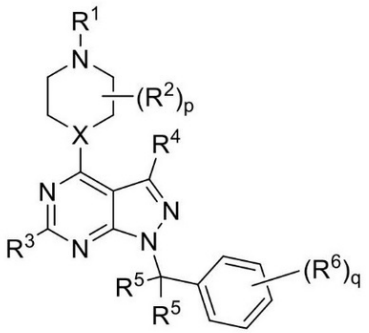
式 (XXIV);

式中、
Ｘは、－Ｏ－および－Ｓ－から選択され、
Ｒ１は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、
【０４５１】
【化９８】



から選択され、
各Ｒ２は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
各Ｒ３は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１

－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ４は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、およびＣ３－８シクロアルキルから選択され、
Ｒ５は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、
Ｒ６は独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、
各Ｒ９は独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、
各Ｒ１０は独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択される１または２つの基により随意に置換され、または２つのＲ１０、およびそれらが結合する窒素原子は、組み合わされることで、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択される１、２、または３つの基により随意に置換される５員または６員ヘテロシクロアルキル環を形成し、
各Ｒ１１は独立して、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、
各Ｒ１２は独立して、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、ならびに
ｐは、０、１、２、３、または４である。
【０４５２】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＸＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、
【０４５３】
【化９９】



式 (XXV);

式中、
ＸはＣＲ２またはＮから選択され；

R^1は、C_{3-8}シクロアルキル、C_{2-9}ヘテロシクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、およびフェニルから選択され、ここで、C_{3-8}シクロアルキル、C_{2-9}ヘテロシクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、およびフェニルは、C_{1-6}アルキル、$-OR^{11}$、$-N(R^{11})_2$、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、$-C(O)R^{12}$、および$-C(O)OR^{12}$から独立して選択される１つまたは２つの基で随意に置換され；

各R^2と各R^6は、ハロゲン、$-CN$、$-OH$、$-OR^9$、$-SR^9$、$-N(R^{10})_2$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-NHS(O)_2R^9$、$-S(O)_2N(R^{10})_2$、$-C(O)R^9$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^9$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-OC(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)R^9$、$-NR^{10}C(O)OR^9$、C_{1-6}アルキル、$-C_{1-6}$アルキル$-OH$、$-C_{1-6}$アルキル$-OR^9$、$-C_{1-6}$アルキル$-N(R^{10})_2$、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、および$-C_{1-6}$アルキル$-C_{3-8}$シクロアルキルから選択され；

R^3とR^4は独立して、H、ハロゲン、$-CN$、$-OH$、$-OR^9$、$-SR^9$、$-N(R^{10})_2$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-NHS(O)_2R^9$、$-S(O)_2N(R^{10})_2$、$-C(O)R^9$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^9$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-OC(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)R^9$、$-NR^{10}C(O)OR^9$、C_{1-6}アルキル、$-C_{1-6}$アルキル$-OH$、$-C_{1-6}$アルキル$-OR^9$、$-C_{1-6}$アルキル$-N(R^{10})_2$、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、および$-C_{1-6}$アルキル$-C_{3-8}$シクロアルキルから選択され；

R^5はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、$-CN$、$-OH$、$-OR^9$、$-SR^9$、$-N(R^{10})_2$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-NHS(O)_2R^9$、$-S(O)_2N(R^{10})_2$、$-C(O)R^9$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^9$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-OC(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)R^9$、$-NR^{10}C(O)OR^9$、C_{1-6}アルキル、$-C_{1-6}$アルキル$-OH$、$-C_{1-6}$アルキル$-OR^9$、$-C_{1-6}$アルキル$-N(R^{10})_2$、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、および$-C_{1-6}$アルキル$-C_{3-8}$シクロアルキルから選択され；

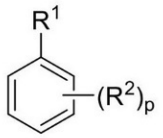
R^9はそれぞれ独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、$-C_{1-6}$アルキル$-C_{3-8}$シクロアルキル、フェニル、$-C_{1-6}$アルキル$-$フェニル、C_{2-9}ヘテロシクロアルキル、$-C_{1-6}$アルキル$-C_{2-9}$ヘテロシクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、および$-C_{1-6}$アルキル$-C_{2-9}$ヘテロアリールから選択され、ここで、C_{1-6}アルキル、フェニル、$-C_{1-6}$アルキル$-$フェニル、$-C_{1-6}$アルキル$-C_{2-9}$ヘテロシクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、および$-C_{1-6}$アルキル$-C_{2-9}$ヘテロアリールは、C_{1-6}アルキル、$-OR^{11}$、$-N(R^{11})_2$、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、$-C(O)R^{12}$、および$-C(O)OR^{12}$から独立して選択された１つまたは２つの基と随意に置換され；

R^{10}はそれぞれ独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル、$-C_{1-6}$アルキル$-C_{3-8}$シクロアルキル、フェニル、$-C_{1-6}$アルキル$-$フェニル、およびC_{2-9}ヘテロアリールから選択され、ここで、C_{1-6}アルキル、フェニル、$-C_{1-6}$アルキル$-$フェニル、およびC_{2-9}ヘテロアリールは、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、および$-N(R^{11})_2$から独立して選択された１つまたは２つの基と随意に置換され；あるいは、２つのR^{10}、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、C_{1-6}アルキル、オキソ、および$-C(O)OH$から独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{11}はそれぞれ独立して、HとC_{1-6}アルキルから選択され；

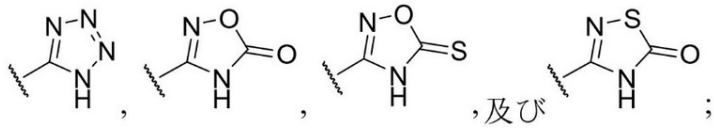
R^{12}はそれぞれ独立して、HとC_{1-6}アルキルから選択され；

ｐは、０、１、２、３、４、５、または６であり；ならびに、
ｑは０、１、２、３、または４である。
【０４５４】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、式（ＸＸＶＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、
【０４５５】
【化１００】



式 (XXVI);

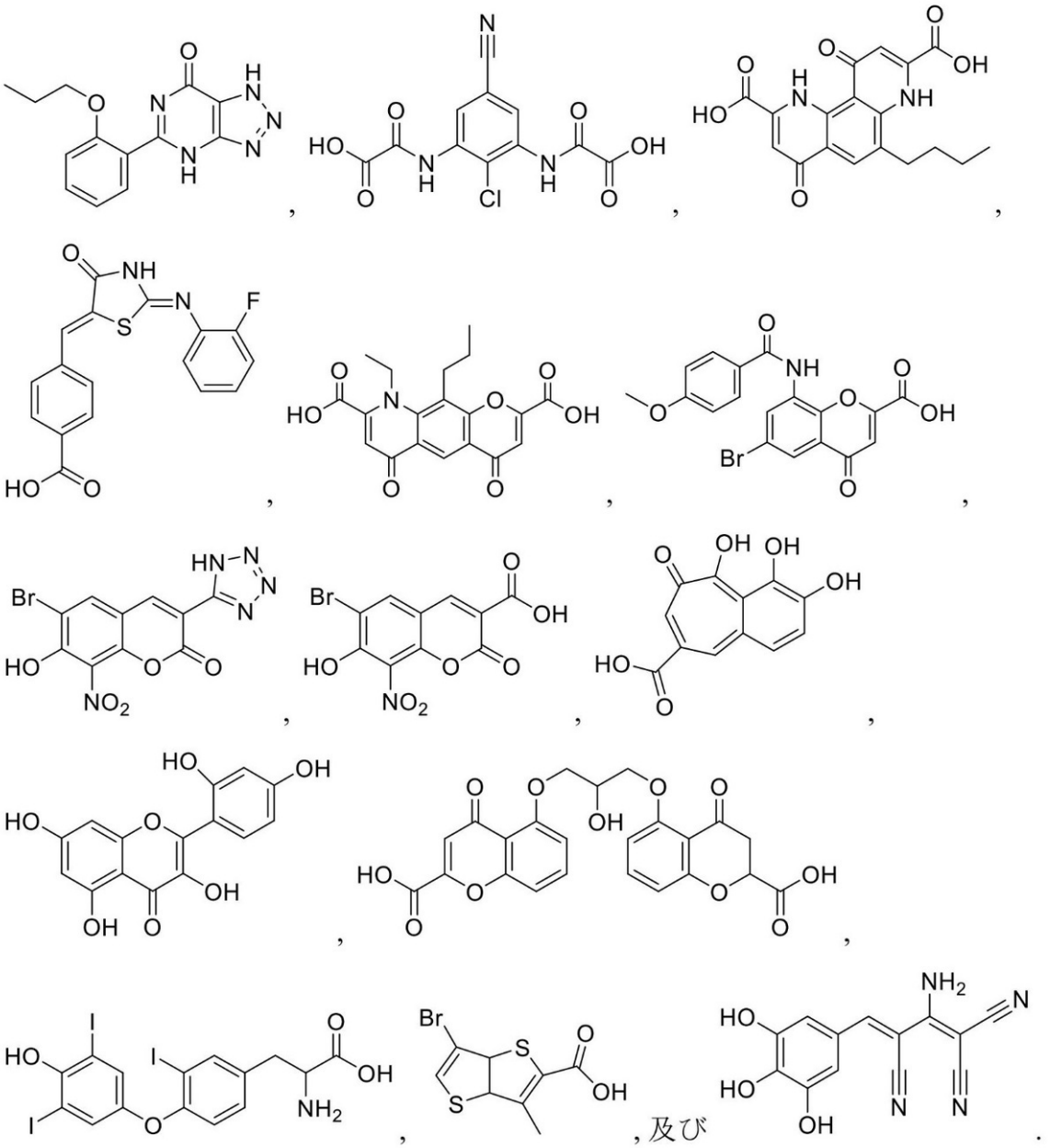
式中、
Ｒ１は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、
【０４５６】
【化１０１】



から選択され；
Ｒ２はそれぞれ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ９、－ＳＲ９、－Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｓ（Ｏ）Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ９、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ９、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ１０）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１０、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ９、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）Ｒ９、－ＮＲ１０Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１－６アルキル、－Ｃ１－６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１－６アルキル－ＯＲ９、－Ｃ１－６アルキル－Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキルから選択され；
Ｒ９はそれぞれ独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロシクロアルキル、Ｃ２－９ヘテロアリール、および－Ｃ１－６アルキル－Ｃ２－９ヘテロアリールは、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ１１、－Ｎ（Ｒ１１）２、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１２、および－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１２から独立して選択された１つまたは２つの基と随意に置換され；
Ｒ１０それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－８シクロアルキル、－Ｃ１－６アルキル－Ｃ３－８シクロアルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、フェニル、－Ｃ１－６アルキル－フェニル、およびＣ２－９ヘテロアリールは、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、および－Ｎ（Ｒ１１）２から独立して選択された１つまたは２つの基と随意に置換され；あるいは、２つのＲ１０、およびそれらが結合している窒素原子は組み合わされることによって、Ｃ１－６アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＯＨから独立して選択された１つ、２つ、または３つの基で随意に置換された５員または６員の

ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ１１はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され；
Ｒ１２はそれぞれ独立して、ＨとＣ１－６アルキルから選択され；
ｐは０、１、２、３、または４である。
【０４５７】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、ザプリナスト、ロドキサミド、ブフロリン（ｂｕｆｒｏｌｉｎ）、ＴＣ－Ｇ１００１、ネドクロミル、ＰＳＢ－１３２５３、６－ブロモ－７－ヒドロキシ－８－ニトロ－３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－２Ｈ－クロメン－２－オン、６－ブロモ－７－ヒドロキシ－８－ニトロ－２－オキソ－２Ｈ－クロメン－３－カルボン酸、７－デスヒドロキシピロガリン（ｄｅｓｈｙｄｒｏｘｙｐｙｒｏｇａｌｌｉｎ）－４－カルボン酸（ＤＣＡ）、モリン、クロモリン、Ｔ３、リバースＴ３、ＹＥ－２１０、クロモグリク酸、ネドクロミル、パモ酸、およびチロホスチン－５１から選択される。
【０４５８】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、パモ酸、アンレキサノクス、フロセミド、ドキサントラゾール、キヌレン酸、ＤＨＩＣＡ、環状グアノシン一リン酸（ｃＧＭＰ）、２，３，５－ＴＨＢ、エラグ酸、ＬＰＡ種、およびＹＥ１２０から選択される。
【０４５９】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、ＭＬ－１４５、ＭＬ－１９４、およびＭＬ－１４４から選択される。
【０４６０】
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、
【０４６１】

【化１０２】



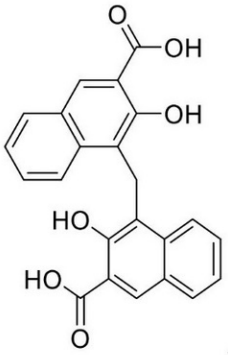
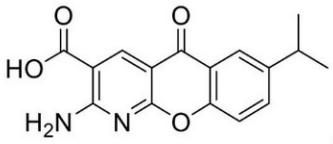
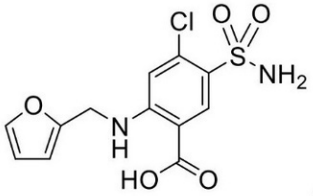
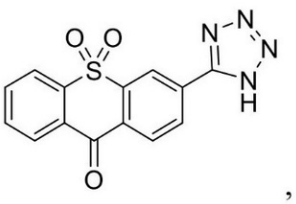
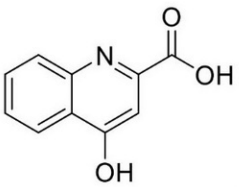
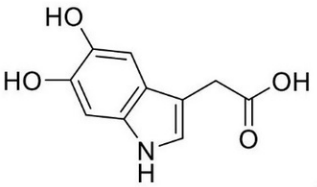
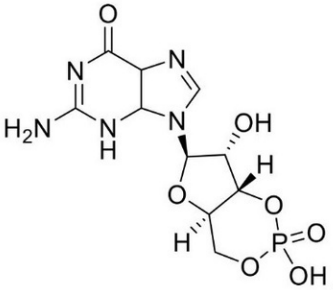
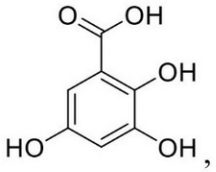
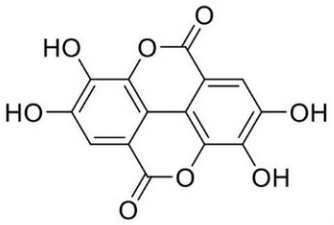
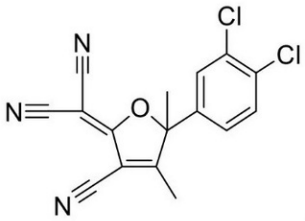
から選択される。

【０４６２】

いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、

【０４６３】

【化１０３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,及び

.

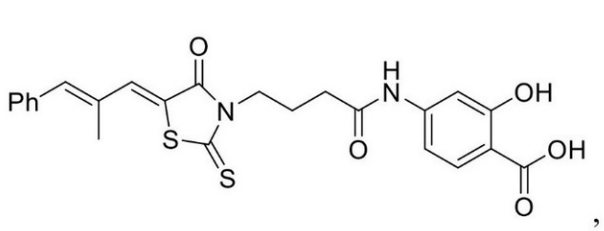
から選択される。

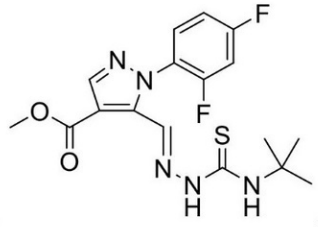
【０４６４】

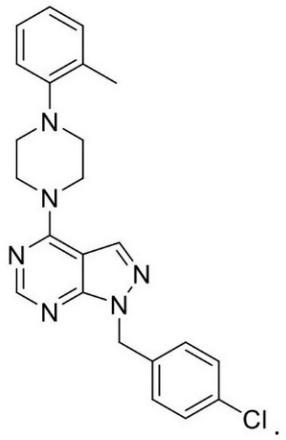
いくつかの例では、ＧＰＲ３５に結合する小分子は、

【０４６５】

【化１０４】


,


,及び


.

から選択される。

【０４６６】

医薬組成物

医薬組成物は、本明細書で使用される場合、治療薬と、担体、賦形剤、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香味料、甘味料、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色料、希釈剤、可溶化剤、加湿剤（ｍｏｉｓｔｅｎｉｎｇ　ａｇｅｎｔｓ）、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤（ｗｅｔｔｉｎｇ　ａｇｅｎｔｓ）、消泡剤、抗酸化剤、防腐剤、またはそれらの１以上の組み合わせなどの他の化学成分（すなわち、薬学的に許容可能な不活性成分）との混合物を指す。随意に、組成物は、本明細書で述べられる２つ以上の治療薬（例えば、１つ以上の治療薬と１つ以上の追加の薬剤）を含む。本明細書で提供される治療法または使用を実施する際に、治療上有効な量の本明細書に記載される治療薬は、医薬組成物中で、処置される疾患、障害、または疾病、例えば、炎症性疾患、線維狭窄性疾患、および／または線維性疾患を有する哺乳動物に投与される。いくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトである。治療上有効な量は、疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康状態、使用される治療薬の力価、および他の要因に応じて変化し得る。治療薬は、単独で使用されるか、または、混合物の成分としての１つ以上の治療薬と組み合わせて使用され得る。

【０４６７】

本明細書に記載される医薬製剤は、限定されないが、静脈内、動脈内、経口、非経口、頬側、局所的、経皮的、直腸、筋肉内、皮下、骨内、経粘膜的、吸入、または腹腔内の投与経路を含む、適切な投与経路によって対象に投与される。本明細書に記載される医薬製剤としては、限定されないが、水性液分散、自己乳化分散液、固溶体、リポソーム分散剤、エアロゾル、固体剤形、粉末、即時放出製剤、制御放出製剤、高速溶解製剤、錠剤、カプセル、丸剤、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多重微粒子製剤、および即時性かつ制御性の混合型放出製剤が挙げられる。

【０４６８】

治療薬を含む医薬組成物は、ほんの一例として、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、粉砕、乳化、封入、包括、または圧縮のプロセスの手段になどよって、従来の方法で製造される。

【０４６９】

医薬組成物は、遊離酸形態または遊離塩基形態で、または、薬学的に許容可能な塩の形態で、有効成分として少なくとも治療薬を含む場合がある。さらに、本明細書に記載される方法および医薬組成物は、Ｎ－オキシド（適切な場合）、結晶形態、アモルファス相、ならびに同じタイプの活性を有するこれら化合物の活性代謝物の使用を含む。いくつかの実施形態では、治療薬は、非溶媒和形態で、あるいは、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を含む溶媒和形態で存在する。治療薬の溶媒和形態も、本明細書で開示されるとみなされる。

【０４７０】

いくつかの実施形態では、治療薬は互変異性体として存在する。すべての互変異性体は、本明細書に示される薬剤の範囲内に含まれる。したがって、治療薬またはその塩は、互変異性の現象、それにより、２つの原子間で水素原子を交換することによって容易な相互転換が可能である２つの化学化合物を示し、そのいずれかに対して共有結合を形成する場合があることが理解される。互変異性化合物が互いに対して平衡移動状態で存在するため、こうした化合物は、同じ化合物の異なる異性体形態とみなされることもある。

【０４７１】

いくつかの実施形態では、治療薬は、エナンチオマー、ジアステレオマー、または他の立体異性体形態として存在する。本明細書で開示される薬剤は、すべてのエナンチオマー、ジアステレオマー、およびエピマーの形態、ならびにそれらの混合物を含む。

【０４７２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される治療薬はプロドラッグとして調製されてもよい。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物に変換される薬剤を指す。プロドラッグは、状況によっては親薬物よりも投与が簡単である場合があるため、しばしば有用である。プロドラッグは、例えば、経口投与によって生体利用可能であり得るが、親薬物はそうではない。プロドラッグはさらに、親薬物よりも医薬組成物中での溶解度が改善されている。プロドラッグの例は、限定されないが、本明細書に記載される治療薬であり、この治療薬は、水溶解度が移動度に有害である細胞膜全体への送達を促進するためにエステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後、水溶性が有益である細胞内部に入ると、代謝的に加水分解されて活性実体であるカルボン酸になる。プロドラッグのさらなる例は、ペプチドが代謝されて活性部分があらわになる、酸性基に結合した短鎖ペプチド（ポリアミノ酸）であってもよい。ある実施形態では、インビボ投与後、プロドラッグは、治療薬の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に化学的に変換される。ある実施形態では、プロドラッグは、１つ以上の工程またはプロセスによって、治療薬の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態へと酵素的に代謝される。

【０４７３】

プロドラッグがインビボで代謝されて本明細書に記載される薬剤が生成される、治療薬のプロドラッグ形態は、請求項の範囲内に含まれる。プロドラッグがインビボで代謝されて本明細書に記載される薬剤が生成される、本明細書に記載される治療薬のプロドラッグ形態は、請求項の範囲内に含まれる。場合によっては、本明細書に記載される治療薬のいくつかは、別の誘導体または活性化合物のプロドラッグであってもよい。本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ヒドラゾンがインビボで代謝されて、治療薬が産生される。

【０４７４】

ある実施形態では、本明細書で提供される組成物は、微生物活性を阻害する１つ以上の防腐剤を含む。適切な保存剤は、メルフェン（ｍｅｒｆｅｎ）およびチオメルサールなどの水銀含有物質；安定した二酸化塩素；ならびに、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、および塩化セチルピリジウムなどの四級アンモニウム化合物を含む。

【０４７５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、抗酸化剤、金属キレート剤、チオール含有化合物、および他の一般的な安定化剤から恩恵を受け得る。そのような安定化

剤の例としては、限定されないが、（ａ）約０．５％～約２％ｗ／ｖのグリセロール、（ｂ）約０．１％～約１％ｗ／ｖのメチオニン、（ｃ）約０．１％～約２％ｗ／ｖのモノチオグリセロール、（ｄ）約１ｍＭ～約１０ｍＭのＥＤＴＡ、（ｅ）約０．０１％～約２％ｗ／ｖのアスコルビン酸、（ｆ）０．００３％～約０．０２％ｗ／ｖのポリソルベート８０、（ｇ）０．００１％～約０．０５％ｗ／ｖのポリソルベート２０、（ｈ）アルギニン、（ｉ）ヘパリン、（ｊ）硫酸デキストラン、（ｋ）シクロデキストリン、（ｌ）ペントサンポリサルフェートおよび他のヘパリノイド、（ｍ）マグネシウムおよび亜鉛などの二価カチオン、または（ｎ）これらの組み合わせが挙げられる。

【０４７６】

本明細書に記載される医薬組成物は、限定されないが、水性経口分散剤、液体、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液、固体経口剤形、エアロゾル、制御放出製剤、速溶解製剤、発泡性製剤、凍結乾燥された製剤、錠剤、粉末、丸剤、糖衣錠、カプセル、遅延放出製剤、除放製剤、パルス放出製剤、多重微粒子の製剤、および即時性かつ制御性の混合型放出製剤を含む、任意の適切な剤形へと製剤化される。一態様では、本明細書で述べられる治療薬、例えば、治療薬は、筋肉内、皮下、または静脈内の注射に適した医薬組成物へと製剤化される。一態様では、筋肉内、皮下、または静脈内の注射に適した製剤は、生理学的に許容可能な滅菌した水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液、あるいはエマルジョン、および滅菌した注射剤または分散剤へと再構築される滅菌した粉末剤を含む。適切な水溶性および非水溶性の担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、クレモホールなど）、それらの適切な混合物、植物油（オリーブオイルなど）、およびエチルオレエートなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動度は、例えば、レシチンなどのコーティングを使用することにより、分散液の場合には必要な粒径を維持することにより、界面活性剤を使用することにより、維持することができる。いくつかの実施形態では、皮下注射に適した製剤は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤などの、添加剤も含有する。微生物増殖の防止は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの様々な抗菌剤および抗真菌剤によって確実にすることができる。場合によっては、砂糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことが望ましい。注射可能な剤形の長期間の吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を使用することによってもたらされ得る。

【０４７７】

静脈内の注射または滴下または注入では、本明細書に記載される治療薬は、水溶液、好ましくは、ハンクス液、リンガー液、または緩衝生理食塩水などの、生理学的に適合性の緩衝液に製剤化される。経粘膜的な投与では、浸透する障壁に適切な浸透剤が、製剤中で使用される。こうした浸透剤は一般に、当該技術分野で知られている。他の非経口注射では、適切な製剤としては、好ましくは、生理学的に適合性の緩衝液または賦形剤を有する、水溶液または非水溶液が挙げられる。そのような賦形剤は既知である。

【０４７８】

非経口的な注射には、ボーラス注射または持続注入が含まれる。注射のための製剤は、単位剤形で、例えば、アンプルまたは複数回用量容器内で、追加の保存剤とともに提示されてもよい。本明細書に記載される医薬組成物は、油性または水性のビヒクル中の無菌の懸濁液、溶液、あるいはエマルジョンとして非経口的な注射に適した形態であってもよく、および、懸濁化剤、安定化剤、および／または分散剤などの調合剤を含有していてもよい。一態様では、有効成分は、使用前に、適切なビヒクル、例えば、発熱性物質を含まない蒸留水を用いた構成のために、粉末形態である。

【０４７９】

吸入による投与では、治療薬は、エアロゾル、ミスト、または粉末としての使用するために製剤化される。本明細書に記載される医薬組成物は、適切な噴霧剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、あるいは他の適切な気体を用いて、加圧されたパックあるいは噴霧器からのエアロ

ゾルスプレーの提示形態で便利よく送達される。加圧されたエアロゾルの場合、投与単位は、測定された量を送達するためのバルブを設けることによって決定され得る。ほんの一例として、吸入器または注入器で使用されるゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、本明細書に記載される治療薬と、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基材との粉末混合物を含有して製剤化されてもよい。

【０４８０】

代表的な鼻腔内の製剤は、例えば、米国特許第４，４７６，１１６号、第５，１１６，８１７号、および第６，３９１，４５２号に記載されている。治療薬を含む製剤は、当該技術分野で知られている、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、フルオロカーボン、および／または他の可溶化剤または分散剤を利用して、生理食塩水中の溶液として調製される。例えば、Ａｎｓｅｌ，Ｈ．Ｃ．ｅｔ　ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｓｉｘｔｈ　Ｅｄ．（１９９５）を参照されたい。好ましくは、これらの組成物および製剤は、適切な無毒で薬学的に許容可能な成分を用いて調製される。これらの成分は、経鼻剤形の調製に熟練した人々に既知であり、これらの一部は、ＲＥＭＩＮＧＴＯＮ：ＴＨＥ　ＳＣＩＥＮＣＥ　ＡＮＤ　ＰＲＡＣＴＩＣＥ　ＯＦ　ＰＨＡＲＭＡＣＹ，２１ｓｔ　ｅｄｉｔｉｏｎ，２００５で見られ得る。適切な担体の選択は、所望の経鼻剤形の正確な性質、例えば、溶液、懸濁液、軟膏、またはゲルに依存する。経鼻剤形は一般に、有効成分に加えて大量の水を含有している。少量の他の成分、例えば、ｐＨ調節剤、乳化剤、または分散剤、防腐剤、界面活性剤、ゲル化剤、または緩衝剤、および他の安定化剤ならびに可溶化剤が、随意に存在する。好ましくは、経鼻剤形は鼻の分泌物と等張でなければならない。

【０４８１】

１つ以上の固体の賦形剤を本明細書に記載される１つ以上の治療薬と混合し、随意に、結果として得られる混合物を粉砕し、必要に応じて適切な助剤を添加した後に顆粒の混合物を処理することで、錠剤または糖衣錠コア（ｄｒａｇｅｅ　ｃｏｒｅｓ）を得ることによって、経口使用される医薬調製物は得られる。適切な賦形剤としては、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む、糖などの充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製物；または、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰまたはポビドン）あるいはリン酸カルシウムなどの他のものが挙げられる。必要に応じて、架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸あるいはその塩、例えば、アルギン酸ナトリウムなどの崩壊剤が添加される。いくつかの実施形態では、活性な治療薬用量の特定のために、またはそれらの様々な組み合わせを特徴づけるために、染料または色素が錠剤または糖衣錠のコーティングに添加される。

【０４８２】

いくつかの実施形態では、治療薬の医薬製剤は、ゼラチンで作られたプッシュフィットカプセル、ならびに、ゼラチンおよび可塑剤、例えば、グリセロールまたはソルビトールで作られた密閉ソフトカプセルを含む、カプセルの形態である。プッシュフィットカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および／または、タルクあるいはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および随意に安定剤と混合された活性成分を含有する。ソフトカプセルにおいて、活性な治療薬は、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体に溶解または懸濁される。いくつかの実施形態では、安定剤が添加される。カプセルは、例えば、カプセルの内部に治療薬の製剤のバルクブレンドを入れることによって調製され得る。いくつかの実施形態では、製剤（非水性の懸濁液および溶液）は、ソフトゼラチンカプセルに入れられる。他の実施形態では、製剤は、ＨＰＭＣを含むカプセルなどの、標準的なゼラチンカプセルまたは非ゼラチンカプセルに入れられる。他の実施形態では、製剤は、スプリンクル（ｓｐｒｉｎｋｌｅ）カ

プセルに入れられ、ここで、上記カプセルは、その全体が飲み込まれるか、または開けられてその中身が食事前に食物の上にふりかけられる（ｓｐｒｉｎｋｌｅｄ）。

【０４８３】

経口投与のためのすべての製剤は、そのような投与に適した投与量である。一態様では、固体の経口剤形は、治療薬を、抗酸化剤、芳香剤、および担体物質、例えば、結合剤、懸濁剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤、および希釈剤の１つ以上と混合することによって調製される。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される固体剤形は、錠剤（懸濁錠剤（ｓｕｓｐｅｎｓｉｏｎ　ｔａｂｌｅｔ）、速溶錠剤、咬合崩壊錠剤（ｂｉｔｅ－ｄｉｓｉｎｔｅｇｒａｔｉｏｎ　ｔａｂｌｅｔ）、急速崩壊錠剤（ｒａｐｉｄ－ｄｉｓｉｎｔｅｇｒａｔｉｏｎ　ｔａｂｌｅｔ）、発泡錠剤、またはカプレットを含む）、丸剤、粉末、カプセル、固体の分散剤、固溶体、生体分解可能な剤形、制御放出製剤、パルス放出剤形、多微粒子剤形、ビーズ、ペレット剤、顆粒の形態である。他の実施形態では、医薬製剤は粉末の形態である。圧縮錠剤は、上記の製剤のバルクブレンドを圧縮することにより調製される固体剤形である。様々な実施形態では、錠剤は１つ以上の芳香剤を含む。他の実施形態では、錠剤は、最終的な圧縮錠剤を囲むフィルムを含む。いくつかの実施形態では、フィルムコーティングは、製剤からの治療薬の遅延放出をもたらすことができる。他の実施形態では、フィルムコーティングは、患者のコンプライアンスを支援する（例えば、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング、または糖衣）。Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）を含むフィルムコーティングは典型的に、約１％～約３％の錠剤重量の範囲である。いくつか実施形態では、固体剤形、例えば、錠剤、発泡錠剤、およびカプセルは、治療薬の粒子を１つ以上の医薬賦形剤と混合してバルクブレンド組成物を形成することによって調製される。バルクブレンド物は、錠剤、丸剤、およびカプセルなどの、等しく有効な単位剤形へと容易に細分化される。いくつかの実施形態では、個々の単位用量は、フィルムコーティングを含む。これらの製剤は、従来の製剤技術によって製造される。

【０４８４】

別の態様では、剤形には、マイクロカプセル化された製剤が含まれる。いくつかの実施形態では、１つ以上の他の互換性のある材料が、マイクロカプセル化材料中に存在する。典型的な材料としては、限定されないが、ｐＨ調整剤、侵食促進剤、消泡剤、抗酸化剤、香味料、および担体材料、例えば、結合剤、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤、および希釈剤が挙げられる。例示的な有用なマイクロカプセル化材料としては、限定されないが、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル（ＨＰＣ）、例えば、Ｋｌｕｃｅｌ（登録商標）またはＮｉｓｓｏ　ＨＰＣ、低置換ヒドロキシプロピルセルロースエーテル（Ｌ－ＨＰＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル（ＨＰＭＣ）、例えば、Ｓｅｐｐｉｆｉｌｍ－ＬＣ、Ｐｈａｒｍａｃｏａｔ（登録商標）、Ｍｅｔｏｌｏｓｅ　ＳＲ、Ｍｅｔｈｏｃｅｌ（登録商標）－Ｅ、Ｏｐａｄｒｙ　ＹＳ、ＰｒｉｍａＦｌｏ、Ｂｅｎｅｃｅｌ　ＭＰ８２４、およびＢｅｎｅｃｅｌ　ＭＰ８４３、メチルセルロースポリマー、例えば、Ｍｅｔｈｏｃｅｌ（登録商標）－Ａ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレートＡｑｏａｔ（ＨＦ－ＬＳ、ＨＦ－ＬＧ、ＨＦ－ＭＳ）およびＭｅｔｏｌｏｓｅ（登録商標）、エチルセルロース（ＥＣ）、およびそれらの混合物、例えば、Ｅ４６１、Ｅｔｈｏｃｅｌ（登録商標）、Ａｑｕａｌｏｎ（登録商標）－ＥＣ、Ｓｕｒｅｌｅａｓｅ（登録商標）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、例えば、Ｏｐａｄｒｙ　ＡＭＢ、ヒドロキシエチルセルロース、例えば、Ｎａｔｒｏｓｏｌ（登録商標）、カルボキシメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）の塩、例えば、Ａｑｕａｌｏｎ（登録商標）－ＣＭＣ、ポリビニルアルコールおよびポリエチレングリコールコポリマー、例えば、Ｋｏｌｌｉｃｏａｔ　ＩＲ（登録商標）、モノグリセリド（Ｍｙｖｅｒｏｌ）、トリグリセリド（ＫＬＸ）、ポリエチレングリコール、加工食物デンプン、アクリルポリマー、およびアクリルポリマーとセルロースエーテルの混合物、例えば、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ＥＰＯ、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｌ３０Ｄ－５５、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ＦＳ　３０Ｄ、Ｅｕｄｒａｇｉ

ｔ（登録商標）Ｌ１００－５５、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｌ１００、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｓ１００、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ＲＤ１００、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｅ１００、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｌ１２．５、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｓ１２．５、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ＮＥ３０Ｄ、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ＮＥ　４０Ｄ、酢酸フタル酸セルロース、セピフィルム（ｓｅｐｉｆｉｌｍｓ）、例えば、ＨＰＭＣとステアリン酸の混合物、シクロデキストリン、およびこれら材料の混合物が挙げられる。

【０４８５】

経口投与のための液体製剤の剤形は、随意に、限定されないが、薬学的に許容可能な水性経口分散液、エマルション、溶液、エリキシル剤、ゲル、およびシロップを含む群から選択される、水性懸濁液である。例えば、Ｓｉｎｇｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，２ｎｄ　Ｅｄ．，ｐｐ．７５４－７５７（２００２）を参照されたい。治療薬に加えて、液体剤形は、随意に、（ａ）崩壊剤、（ｂ）分散剤、（ｃ）湿潤剤、（ｄ）少なくとも１つの防腐剤、（ｅ）粘度増強剤、（ｆ）少なくとも１つの甘味剤、および（ｇ）少なくとも１つの香料などの添加剤を含む。いくつかの実施形態では、水性分散液は結晶形成阻害剤をさらに含む。

【０４８６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬製剤は、自己乳化型薬物送達系（ＳＥＤＤＳ）である。エマルジョンは、別の、通常は液滴の形態である１つの不混和相の分散液である。一般に、エマルジョンは、活発な機械的分散によって作られる。ＳＥＤＤＳは、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンとは対照的に、任意の外部の機械的分散または撹拌を伴わずに過剰な水に加えられると、自発的にエマルジョンを形成する。ＳＥＤＤＳの利点は、溶液全体に液滴を分布させるためには軽く混合しさえすればよいということである。さらに、水または水相が投与直前に随意に添加され、これにより、不安定なまたは疎水性の有効成分の安定性を確実にする。したがって、ＳＥＤＤＳは、疎水性の有効成分の経口送達および非経口送達のために効果的な送達系を提供する。いくつかの実施形態では、ＳＥＤＤＳは、疎水性の有効成分のバイオアベイラビリティの改善をもたらす。自己乳化型の剤形を生成する方法としては、限定されないが、例えば、米国特許第５，８５８，４０１号、第６，６６７，０４８号、および第６，９６０，５６３号が挙げられる。

【０４８７】

治療薬を含む頬側製剤（Ｂｕｃｃａｌ　ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ）は、当技術分野で知られている様々な製剤を使用して投与される。例えば、そのような製剤としては、限定されないが、米国特許第４，２２９，４４７号、第４，５９６，７９５号，　第４，７５５，３８６号、および第５，７３９，１３６号が挙げられる。加えて、本明細書に記載される頬側剤形は、頬粘膜に剤形を付着させる役目も果たす生体分解可能な（加水分解性の）ポリマー担体を含む。頬側投与または舌下投与では、組成物は、従来の様式で製剤化された錠剤、ロゼンジ、またはゲル剤の形態をとってもよい。

【０４８８】

静脈注射では、治療薬は、水溶液、好ましくは、ハンクス液、リンガー液、または緩衝生理食塩水などの、生理学的に適合性の緩衝液中で随意に製剤化される。経粘膜的な投与では、浸透する障壁に適切な浸透剤が、製剤中で使用される。他の非経口注射では、適切な製剤としては、好ましくは、生理学的に適合性の緩衝液または賦形剤を有する、水溶液または非水溶液が挙げられる。

【０４８９】

非経口注射には、ボーラス注射または持続注入が随意に含まれる。注射のための製剤は、随意に、単位剤形、例えば、アンプルまたは複数回用量の容器において、加えられた防腐剤とともに提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、油性または水溶性のビヒクル中の滅菌した懸濁液、水溶液、またはエマルジョンとして非

経口注射に適した形態であり、懸濁化剤、安定化剤、および／または分散剤などの調合剤を含有する。非経口投与のための医薬製剤は、水溶性の形態で頚動脈小体の活性を調節する薬剤の水溶液を含む。さらに、頚動脈小体の活性を調節する薬剤の懸濁液は、必要に応じて随意に調製される（例えば、油性注射懸濁液）。

【０４９０】

従来の製剤技術としては、例えば、（１）乾燥混合、（２）直接圧縮、（３）ミリング、（４）乾燥または非水性の造粒、（５）湿式造粒法、または（６）融合が挙げられる。他の方法としては、例えば、噴霧乾燥、パンコーティング、溶解造粒（ｍｅｌｔ　ｇｒａｎｕｌａｔｉｏｎ）、造粒、流動床噴霧乾燥またはコーティング（例えば、ウースターコーティング）、接点コーティング（ｔａｎｇｅｎｔｉａｌ　ｃｏａｔｉｎｇ）、頂部噴霧（ｔｏｐ　ｓｐｒａｙｉｎｇ）、錠剤化、押し出しなどが挙げられる。

【０４９１】

本明細書に記載される固体剤形で使用される適切な担体としては、限定されないが、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼイン酸ナトリウム、ダイズレシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ステアロイル乳酸ナトリウム、カラギーナン、モノグリセリド、ジグリセリド、α化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、スクロース、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトールなどが挙げられる。

【０４９２】

本明細書に記載される固体剤形で使用される適切な充填剤としては、限定されないが、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストラート、デキストラン、デンプン、α化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート（ＨＰＭＣＡＳ）、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

【０４９３】

本明細書に記載される固体剤形で使用される適切な崩壊剤としては、限定されないが、天然デンプン、例えば、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプン、α化デンプン、あるいはデンプングリコール酸ナトリウム、セルロース、例えば、メチル結晶性セルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、クロスカルメロース、または架橋セルロース、例えば、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロース、あるいは架橋クロスカルメロース、架橋デンプン、例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリマー、例えば、クロスポビドン、架橋ポリビニルピロリドン、アルギナート、例えば、アルギン酸またはアルギン酸の塩、例えば、アルギン酸ナトリウム、ゴム、例えば、寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、またはトラガント、デンプングリコール酸ナトリウム、ベントナイト、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプンと組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。

【０４９４】

結合剤は、固体の経口剤形製剤に粘着性を与え、粉末を充填したカプセル製剤では、結合剤は、ソフトシェルまたはハードシェルのカプセルに充填され得るプラグ形成を支援し、および錠剤の製剤では、結合剤は、圧縮後に錠剤が完全なままであることを確実にし、圧縮または充填の工程前の混合均一性を確実なものとする。本明細書に記載される固体剤形で結合剤として使用するのに適した材料としては、限定されないが、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、および微結晶性セルロース、微結晶性デキストロース、アミロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、多糖酸（ｐｏｌｙｓａｃｃｈａｒｉｄｅ　ａｃｉｄｓ）、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン／ビニルアセ

テートコポリマー、クロスポビドン、ポビドン、デンプン、α化デンプン、トラガント、デキストリン、糖、例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、ラクトース、天然または合成のゴム、例えば、アカシア、トラガント、ガティゴム、イサポールハスクの粘液（ｍｕｃｉｌａｇｅ　ｏｆ　ｉｓａｐｏｌ　ｈｕｓｋｓ）、デンプン、ポリビニルピロリドン、カラマツアラボガラクタン（ｌａｒｃｈ　ａｒａｂｏｇａｌａｃｔａｎ）、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【０４９５】

一般に、２０～７０％の結合剤レベルが、粉末で充填されたゼラチンカプセル製剤において使用される。錠剤製剤における結合剤の使用レベルは、直接圧縮、湿式造粒法、ローラー圧縮であるか、または、それ自体が中程度の結合剤として作用し得る充填剤などの他の賦形剤を使用するかどうかによって異なる。錠剤製剤において最大７０％の結合剤のレベルが一般的である。

【０４９６】

本明細書に記載される固体剤形で使用される適切な潤滑剤または流動促進剤としては、限定されないが、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、ナトリウムステアリルフマレート、アルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩、例えば、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ワックス、Ｓｔｅａｒｏｗｅｔ（登録商標）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコールまたはメトキシポリエチレングリコール、例えば、Ｃａｒｂｏｗａｘ（商標）、ＰＥＧ４０００、ＰＥＧ５０００、ＰＥＧ６０００、プロピレングリコール、オレイン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、グリセリルパルミトステアレート、安息香酸グリセリル、マグネシウム、またはラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。

【０４９７】

本明細書に記載される固体剤形で使用される適切な希釈剤としては、限定されないが、糖（ラクトース、スクロース、およびデキストロースを含む）、多糖類（デキストラートおよびマルトデキストリンを含む）、ポリオール（マンニトール、キシリトール、およびソルビトールを含む）、シクロデキストリンなどが挙げられる。

【０４９８】

本明細書に記載される固体剤形で使用される適切な湿潤剤としては、例えば、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウラート、四級アンモニウム化合物（例えば、Ｐｏｌｙｑｕａｔ　１０（登録商標））、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムドクセート、トリアセチン、ビタミンＥ　ＴＰＧＳなどが挙げられる。

【０４９９】

本明細書に記載される固体剤形で使用される適切な界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリソルベート、ポロキサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリン、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）（ＢＡＳＦ）などが挙げられる。

【０５００】

本明細書に記載される固体剤形で使用される適切な懸濁化剤としては、限定されないが、ポリビニルピロリドン、例えば、ポリビニルピロリドンＫ１２、ポリビニルピロリドンＫ１７、ポリビニルピロリドンＫ２５、またはポリビニルピロリドンＫ３０が挙げられ、ポリエチレングリコール、例えば、ポリエチレングリコールは、約３００～約６０００、または約３３５０～約４０００、または約７０００～約５４００の分子量を有し得、ビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体（Ｓ６３０）、カルボキシメチルセルロースナトリウム

、メチルセルロース、ヒドロキシ－プロピルメチルセルロース、ポリソルベート８０、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゴム、例えば、トラガカントゴムおよびアラビアゴム、グアーゴム、キサンタンガムを含むキサンタンなど、糖類、セルロース、例えば、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなど、ポリソルベート８０、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシポリエトキシ化ソルビタンモノラウラート、ヒドロキシポリエトキシ化ソルビタンモノラウラート、ポビドンなどが挙げられる。

【０５０１】

本明細書に記載される固体剤形で使用される適切な抗酸化剤としては、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、アスコルビン酸ナトリウム、およびトコフェロールが挙げられる。

【０５０２】

本明細書に記載される固体剤形で使用される添加剤の間で相当な重複があることを認識されたい。ゆえに、上で列記した添加剤は、本明細書に記載される医薬組成物の固体剤形に含めることができる添加剤の種類の単なる例示であり、非限定的であると解釈されるべきである。そのような添加剤の量は、所望される特定の特性に従って、当業者によって容易に決定することができる。

【０５０３】

様々な実施形態では、治療薬および１つ以上の賦形剤の粒子は、乾燥混合され、錠剤などの塊に圧縮される。この塊は、経口投与後、約３０分未満、約３５分未満、約４０分未満、約４５分未満、約５０分未満、約５５分未満、または約６０分未満以内で実質的に分解され、それにより、製剤を胃腸液へと放出する医薬組成物を提供するのに十分な硬さを有する。

【０５０４】

他の実施形態では、治療薬を含む粉末は、１以上の医薬賦形剤および香料を含むように製剤化される。そのような粉末は、バルクブレンド組成物を形成するために、例えば、治療薬と任意の薬学的な賦形剤とを混合することによって調製される。追加の実施形態は、懸濁化剤および／または湿潤剤も含む。このバルクブレンドは、単位用量パッケージまたは複数回用量パッケージの単位へと均一に細分化される。

【０５０５】

さらに他の実施形態では、発泡散剤も調製される。発泡塩は、経口投与のために水中で薬を分散させるために使用されている。

【０５０６】

いくつかの実施形態では、医薬剤形は治療薬の制御放出を提供するように製剤化される。制御放出は、長期間にわたって、所望の特性に従った、組み込まれている剤形からの治療薬の放出を指す。制御放出特性としては、例えば、持続放出、長期放出、パルス放出、および遅延放出の特性が挙げられる。即時放出組成物とは対照的に、制御放出組成物は、所定の特性に従った長期間にわたる対象への薬剤送達を可能にする。このような放出速度は、長期間にわたり治療上有効なレベルの薬剤を提供し、これにより、より長期間の薬理反応を提供し、一方で従来の急速放出剤形と比べて副作用を最小限に抑える。こうした長期間の反応では、対応する短時間作用型の即時放出調合剤では達成されない多くの固有の利益がもたらされる。

【０５０７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される固体剤形は、腸溶コーティングされた遅延放出経口剤形として、すなわち、小腸または大腸での放出に影響を及ぼす腸溶コーティングを利用する、本明細書に記載される医薬組成物の経口剤形として製剤される。一態様では、腸溶コーティングされた剤形は、有効成分および／または他の組成物成分の顆粒、粉末、ペレット、ビーズ、または粒子を含む、圧縮された、成形された、または押し出された錠剤／モールド（コーティングあり、またはコーティングなし）であり、これらその

ものはコーティングされているか、またはコーティングされていない。一態様では、腸溶コーティングされた経口剤形は、ペレット剤、ビーズ、または顆粒剤を含むカプセル剤の形態であり、この形態には、コーティングされているか、またはコーティングされていない治療薬が含まれる。

【０５０８】

コーティング全体が約５未満のｐＨでは胃腸液に溶けないが、５以上のｐＨでは溶けるように、コーティングは十分な厚みで適用されねばならない。コーティングは通常、以下のいずれかから選択される：セラック－このコーティングはｐＨ＞７の媒体中で溶解する；アクリルポリマー－適切なアクリルポリマーの例としては、メタクリル酸コポリマーおよびメタクリル酸アンモニウムコポリマーが挙げられる。ＥｕｄｒａｇｉｔシリーズＥ、Ｌ、Ｓ、ＲＬ、ＲＳ、およびＮＥ（Ｒｏｈｍ　Ｐｈａｒｍａ）は、有機溶媒に可溶化したもの、水性分散液、または乾燥粉末として利用可能である。ＥｕｄｒａｇｉｔシリーズＲＬ、ＮＥ、およびＲＳは、胃腸管では不溶性であるが、透過性であるため、主に結腸の標的化に使用される。ＥｕｄｒａｇｉｔシリーズＥは胃で溶解する。ＥｕｄｒａｇｉｔシリーズＬ、Ｌ－３０Ｄ、およびＳは、胃では不溶性であり、腸で溶解する。ポリ酢酸ビニルフタレート（ＰＶＡＰ）－ｐＨ＞５で溶解し、水蒸気および胃液に対してあまり透過性がない。スプレーコーティングまたはパンコーティングなどの従来のコーティング技法が、コーティングを施すために使用される。コーティングの厚みは、腸管内の局所送達の所望部位に到達するまで、経口剤形が完全な状態のままであることを確実にするのに十分な厚みでなければならない。

【０５０９】

他の実施形態では、本明細書に記載される製剤は、パルス剤形を使用して送達される。パルス剤形は、制御された遅延時間後の所定の時点で、または特定の部位で１つ以上の即時放出パルスを提供することができる。例示的なパルス剤形とそれらの製造方法は米国特許第５，０１１，６９２号、第５，０１７，３８１号、第５，２２９，１３５号、第５，８４０，３２９号、および第５，８３７，２８４号において開示される。一実施形態では、パルス剤形は粒子の少なくとも２つの群（すなわち、多微粒子）を含み、その各々が本明細書に記載される製剤を含む。粒子の第１群は、哺乳動物による摂取後に、治療薬の実質的に即時の投与を提供する。粒子の第１の群は、コーティングされていないか、または、コーティングおよび／あるいはシーラントを含む場合がある。一態様では、粒子の第２の群は、コーティングされた粒子を含む。粒子の第２の群のコーティングは、第２の投与量の放出前に、摂取後約２時間～約７時間の遅延をもたらす。医薬組成物に適切なコーティングは、本明細書に記載されるもの、または当該技術分野で知られるものである。

【０５１０】

いくつかの実施形態では、対象への経口投与のために、治療薬と、少なくとも１つの分散剤または懸濁化剤とを含む医薬製剤が提供される。この製剤は懸濁用の粉末および／または顆粒であってもよく、水と混合すると、実質的に均一な懸濁液が得られる。

【０５１１】

いくつかの実施形態では、制御放出のために製剤化された粒子は、ゲルまたはパッチまたは創傷被覆材に組み込まれる。

【０５１２】

一態様では、経口投与のためのおよび／または洗剤としての局所投与のための液剤の剤形は、限定されないが、薬学的に許容可能な水性経口分散液、エマルジョン、溶液、エリキシル剤、ゲル、およびシロップを含む群から選択される、水性懸濁液の形態である。例えば、Ｓｉｎｇｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，２ｎｄ　Ｅｄ．，ｐｐ．７５４－７５７（２００２）を参照されたい。治療薬の粒子に加えて、液体剤形は、（ａ）崩壊剤、（ｂ）分散剤、（ｃ）湿潤剤、（ｄ）少なくとも１つの防腐剤、（ｅ）粘度増強剤、（ｆ）少なくとも１つの甘味剤、および（ｇ）少なくとも１つの香料などの添加剤を含む。いくつかの実施形態では、水性分散液は結晶阻害剤をさらに含む場合がある。

【０５１３】
いくつかの実施形態では、液剤はまた、水または他の溶媒、可溶化剤、および乳化剤などの、当該技術分野で一般に使用される不活性の希釈剤を含む。典型的な乳化剤は、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクセートナトリウム、コレステロール、コレステロールエステル、タウロコール酸、ホスファチジルコリン、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油などの油、グリセロール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、またはこれらの物質の混合物などである。
【０５１４】
さらに、医薬組成物は、随意に、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸、および塩酸などの酸と；水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、およびトリス－ヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基と；クエン酸塩／デキストロース、重炭酸ナトリウム、および塩化アンモニウムなどの緩衝剤とを含む、ｐＨ調節剤または緩衝剤を含む。このような酸、塩基、および緩衝剤は、組成物のｐＨを許容可能な範囲で維持するのに必要な量で含まれる。
【０５１５】
さらに、医薬組成物は、組成物の浸透圧を許容可能な範囲にするために必要な量で、一以上の塩を随意に含む。こうした塩としては、ナトリウム、カリウム、またはアンモニウムのカチオンと、塩化物、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、炭酸水素塩、硫酸塩、チオ硫酸塩、または重亜硫酸塩のアニオンとを有するものが挙げられ、適切な塩としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、および硫酸アンモニウムが挙げられる。
【０５１６】
他の医薬組成物は、微生物活性を阻害する１つ以上の保存剤を随意に含む。適切な保存剤としては、メルフェン（ｍｅｒｆｅｎ）およびチオメルサールなどの、水銀を含有する物質と、安定した二酸化塩素と、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、および塩化セチルピリジウムなどの四級アンモニウム化合物とが挙げられる。
【０５１７】
一実施形態では、本明細書に記載される水性の懸濁液および分散液は、少なくとも４時間にわたって、Ｔｈｅ　ＵＳＰ　Ｐｈａｒｍａｃｉｓｔｓ’Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ（２００５　ｅｄｉｔｉｏｎ，ｃｈａｐｔｅｒ　９０５）で定義されるように、均質状態のままである。一実施形態では、水性懸濁液は、１分未満続く物理的な撹拌によって、均質な懸濁液へと再懸濁される。さらに別の実施形態では、均質な水性分散液を維持するのに撹拌は必要ではない。
【０５１８】
水性の懸濁液および分散液で使用される崩壊剤の例としては、限定されないが、デンプン、例えば、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプンなどの天然のデンプン、α化デンプン、またはデンプングリコール酸ナトリウム；セルロース、例えば、メチル結晶性セルロース、メチルセルロース、クロスカルメロース、または架橋セルロース、例えば、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロース、または架橋クロスカルメロース；デンプングリコール酸ナトリウムなどの架橋デンプン；クロスポビドンなどの架橋ポリマー；架橋ポリビニルピロリドン；アルギン酸などのアルギナートまたはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩；ゴム、例えば、寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、またはトラガカント；デンプングリコール酸ナトリウム；ベントナイト；天然海綿；界面活性剤；陽イオン交換樹脂などの樹脂；柑橘類の果肉；ラウリル硫酸ナトリウム；デンプンと組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。
【０５１９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される水性懸濁液および分散体に適した分散剤としては、例えば、親水性ポリマー、電解質、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）６０または８０、ＰＥＧ、ポリビニルピロリドン、および炭水化物ベースの分散剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースエーテル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル－セルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチル－セルロースアセテートステアレート、非晶質性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリビニルピロリドン／ビニルアセテートコポリマー、エチレンオキシドおよびホルムアルデヒド（チロキサポールとしても知られる）を有する４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）－フェノールポリマー、ポロクサマー；およびポロキサミンが挙げられる。他の実施形態では、分散剤は、以下の薬剤の１つを含まない群から選択される：親水性ポリマー；電解質；Ｔｗｅｅｎ（登録商標）６０または８０；ＰＥＧ；ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）；ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースエーテル；ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル；カルボキシメチルセルロースナトリウム；メチルセルロース；ヒドロキシエチルセルロース；ヒドロキシプロピルメチル－セルロースフタレート；ヒドロキシプロピルメチル－セルロースアセテートステアレート；非結晶セルロース；ケイ酸アルミニウムマグネシウム；トリエタノールアミン；ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）；エチレンオキシドおよびホルムアルデヒドを有する４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）－フェノールポリマー；ポロクサマー；またはポロキサミン。

【０５２０】

本明細書に記載される水性懸濁液および水性分散液に適切な湿潤剤としては、限定されないが、セチルアルコール、グリセロールモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、市販のＴｗｅｅｎ（登録商標）、例えば、Ｔｗｅｅｎｓ２０（登録商標）およびＴｗｅｅｎ８０（登録商標）など、およびポリエチレングリコール、オレイン酸、グリセリルモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムドクセート、トリアセチン、ビタミンＥ　ＴＰＧＳ、タウロコール酸ナトリウム、シメチコン、ホスファチジルコリンなどが挙げられる。

【０５２１】

本明細書に記載される水性懸濁液または水性分散液に適した防腐剤としては、例えば、ソルビン酸カリウム、パラベン（例えば、メチルパラベンおよびプロピルパラベン）、安息香酸およびその塩、ブチルパラベンなどのパラオキシ安息香酸の他のエステル、エチルアルコールまたはベンジルアルコールなどのアルコール、フェノールなどのフェノール化合物、または塩化ベンザルコニウムなどの四級化合物が挙げられる。防腐剤は、本明細書で使用されるように、微生物増殖を阻害するのに十分な濃度で剤形に組み込まれる。

【０５２２】

本明細書に記載される水性懸濁液または水性分散液に適切な粘度増強剤としては、限定されないが、メチルセルロース、キサンタンゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、Ｐｌａｓｄｏｎ（登録商標）Ｓ－６３０、カルボマー、ポリビニルアルコール、アルギナート、アカシア、キトサンおよびそれらの組み合わせを含む。粘度促進剤の濃度は、選択される薬剤および所望される粘度に依存する。

【０５２３】

本明細書に記載される水性懸濁液または水性分散液に適切な甘味剤の例としては、例えば、アカシアシロップ、アセスルファムＫ、アリターム、アスパルテーム、チョコレート、シナモン、シトラス、ココア、シクラメート、デキストロース、フルクトース、ショウガ

、グリシルレチナート、カンゾウ（甘草）シロップ、モノアンモニウムグリリジネート（ｍｏｎｏａｍｍｏｎｉｕｍ ｇｌｙｒｒｈｉｚｉｎａｔｅ）（ＭａｇｎａＳｗｅｅｔ（登録商標））、マリトール（ｍａｌｉｔｏｌ）、マンニトール、メントール、ネオヘスペリジン（ｎｅｏｈｅｓｐｅｒｉｄｉｎｅ）ＤＣ、ネオテーム、Ｐｒｏｓｗｅｅｔ（登録商標）粉末、サッカリン、ソルビトール、ステビア、スクラロース、ショ糖、サッカリンナトリウム、サッカリン、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、マンニトール、スクラロース、タガトース、タウマチン、バニラ、キシリトール、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【０５２４】

いくつかの実施形態では、治療薬は、経皮的な剤形として調製される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される経皮製剤は、少なくとも３つの成分：（１）治療薬と、（２）浸透促進剤と、（３）任意の水性アジュバントとを含む。いくつかの実施形態では、経皮製剤は、限定されないが、ゲル化剤、クリーム、および軟膏基剤などの、追加の化合物を含む。いくつかの実施形態では、経皮製剤は、パッチまたは創傷被覆材として提供される。いくつかの実施形態では、経皮製剤は、吸収を促進するとともに皮膚から経皮製剤が取り除かれることを防ぐために、織り込まれた裏地または不織裏地をさらに含む。他の実施形態では、本明細書に記載される経皮的な製剤は、皮膚への拡散を促すために、飽和した状態または過飽和した状態を維持することができる。

【０５２５】

一態様では、本明細書に記載される治療剤の経皮投与に適した製剤は、経皮送達デバイスおよび経皮送達パッチを利用し、ポリマーまたは接着剤中で溶解および／または分散される、脂溶性エマルションまたは緩衝水溶液であり得る。一態様では、このようなパッチは、医薬品の連続送達、パルス送達、またはオンデマンド送達のために構築される。またさらに、本明細書に記載される治療薬の経皮的な送達は、イオン泳動的なパッチなどによって達成され得る。一態様では、経皮パッチは、治療薬の制御された送達をもたらす。一態様では、経皮デバイスは、裏打ち材（ｂａｃｋｉｎｇ ｍｅｍｂｅｒ）と、随意に担体を有する治療薬を含有するリザーバーと、随意に、長時間にわたって制御された速度およびあらかじめ定められた速度で治療薬を宿主の皮膚に送達するための律速バリアと、デバイスを皮膚に固定するための手段とを含む、帯具の形態である。

【０５２６】

さらなる実施形態では、局所製剤には、ゲル製剤（例えば、皮膚に付着するゲルパッチ）が含まれる。そのような実施形態のいくつかでは、ゲル組成物は、身体と接触するとゲルを形成する任意のポリマーを含む（例えば、ヒアルロン酸、プルロニック（登録商標）ポリマー、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）ベースのポリマーなどを含む、ゲル製剤）。組成物のいくつかの形態では、製剤は、限定されないが、脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスを、随意に、最初に融解されるカカオバターと組み合わせて含む。随意に、製剤は、保湿剤をさらに含む。

【０５２７】

ある実施形態では、例えば、リポソームおよびエマルジョンなどの医薬品治療薬（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ａｇｅｎｔｓ）のための送達系が使用されてもよい。ある実施形態では、本明細書で提供される組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／ブチルアクリレートコポリマー、アルギン酸ナトリウム、およびデキストランから選択される、粘膜付着性ポリマーも含む場合がある。

【０５２８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される治療薬は、局所投与することができ、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、バーム、クリーム、または軟膏などの、様々な局所投与可能な組成物へと製剤化することができる。このような医薬治療薬は、可溶化剤、安定剤、等張増強剤、緩衝剤、および防腐剤を含むことができる。

【０５２９】
処置のモニタリング方法
ある実施形態では、本明細書に記載される処置の効果を評価するための方法が本明細書に記載される。いくつかの例では、処置は、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤と、随意に１つ以上の追加の治療薬による投与を含む。いくつかの例では、処置は、治療薬の投与前および／または投与後に、対象におけるＴＬ１Ａの量を評価することによってモニタリングされる。
【０５３０】
Ｉ．番号付き実施形態
本開示の非限定的な実施形態は以下を含む：
１．炎症性、線維狭窄性、および線維性の疾患または疾病の少なくとも１つを有する対象、または有する疑いのある対象における、ＴＬ１Ａの活性または発現を阻害するか、あるいは減少させる方法であって、上記方法は、
ａ）表１または表４で提供される多型、またはそれと連鎖不平衡（ＬＤ）にある多型を含む遺伝子型の保因者であると対象を同定する工程と、
ｂ）治療上有効な量の抗ＴＬ１Ａ抗体を上記対象に投与する工程であって、これによって、上記対象におけるＴＬ１Ａの活性または発現を阻害するか、あるいは減少させる、工程と、を含む、方法。
２．炎症性の疾患はクローン病を含むことを条件とする、実施形態１に記載の方法。
３．クローン病は、回腸、回腸結腸、または結腸のクローン病であることを条件とする、実施形態２に記載の方法。
４．炎症性の疾患は潰瘍性大腸炎（ＵＣ）を含むことを条件とする、実施形態１に記載の方法。
５．ＵＣは医学的に難治性のＵＣであることを条件とする、実施形態４に記載の方法。
６．工程（ａ）の遺伝子型の保因者であると対象を同定する工程は、
ａ）配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つ内の核位置５０１に位置するリスクアレルを含む、少なくとも１０の連続する核酸塩基にハイブリダイズすることができる核酸配列を、対象からの遺伝子材料を含む試料と接触させること、
ｂ）核酸配列と、リスクアレルを含む少なくとも１０の連続する核酸塩基との間の結合を検出することと、を含む、実施形態１－５のいずれかに記載の方法。
７．標準的なハイブリダイゼーション条件は、約３５℃～約６５℃の間のアニーリング温度を含むことを条件とする、実施形態６に記載の方法。
８．標準的なハイブリダイゼーション条件は、ＴａｑＭａｎマスターミックス溶液を用いて実行されることを条件とする、実施形態６または実施形態７に記載の方法。
９．核酸配列は、検出可能な分子にコンジュゲートすることを条件とする、実施形態６－８のいずれかに記載の方法。
１０．検出可能な分子はフルオロフォアを含むことを条件とする、実施形態９に記載の方法。
１１．核酸配列はクエンチャーにコンジュゲートすることを条件とする、実施形態６－１０のいずれかに記載の方法。
１２．対象からの遺伝子材料を含む試料は、核酸増幅アッセイから得られる増幅された遺伝子材料であることを条件とする、実施形態６－１１のいずれかに記載の方法。
１３．核酸増幅アッセイは、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つ内の核位置５０１に位置するリスクアレルを含む、少なくとも１５の連続する核酸塩基を増幅することができる１対のプライマーを用いた、対象からのＤＮＡの増幅を含むことを条件とし、上記１対のプライマーは、第１のプライマーと第２のプライマーとを含む、実施形態１２に記載の方法。
１４．第１のプライマーは、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つ内の核酸塩基５０１に位置するリスクアレルの上流にある少なくとも１５の連続する核酸塩基に相補的な（ｃｏｍｐｌｉｍｅｎｔａｒｙ）核酸配列を含み、第２のプライマーは、配列

番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つ内の核酸塩基５０１に位置するリスクアレルの下流にある少なくとも１５の連続する核酸塩基に相補的な（ｃｏｍｐｌｉｍｅｎｔａｒｙ）核酸配列を含む、実施形態１２に記載の方法。
１５．対象は、ＤＮＡ配列決定を含むプロセスによって、遺伝子型の保因者であると判定されていることを条件とする、実施形態１－１４のいずれかに記載の方法。
１６．対象は、健常な個体または健常な個体の集団に由来する対照レベルより大きいレベルで、可溶性ＴＬ１Ａをさらに含むことを条件とする、実施形態１－１５のいずれかに記載の方法。
１７．対象は、遺伝子型のホモ接合であることを条件とする、実施形態１－１６のいずれかに記載の方法。
１８．遺伝子型は、表１または表４で提供される少なくとも２つの多型を含む、実施形態１－１７のいずれかに記載の方法。
１９．遺伝子型は、表１または表４で提供される少なくとも３つの多型を含む、実施形態１－１７のいずれかに記載の方法。
２０．遺伝子型は、ｒｓ１１８９７７３２（配列番号：１）の「Ｇ」アレル、ｒｓ６７４０７３９（配列番号：２）の「Ａ」アレル、ｒｓ１７７９６２８５（配列番号：３）の「Ｇ」アレル、ｒｓ７９３５３９３（配列番号：４）の「Ａ」アレル、ｒｓ１２９３４４７６（配列番号：５）の「Ｇ」アレル、ｒｓ１２４５７２５５（配列番号：６）の「Ａ」アレル、ｒｓ２０７０５５７（配列番号：７）の「Ａ」アレル、ｒｓ４２４６９０５（配列番号：８）の「Ａ」アレル、ｒｓ１０９７４９００（配列番号：９）の「Ａ」アレル、ｒｓ１２４３４９７６（配列番号：１０）の「Ｃ」アレル、ｒｒｓ１６９０１７４８（配列番号：１１）の「Ａ」アレル、ｒｓ２８１５８４４（配列番号：１２）の「Ａ」アレル、ｒｓ８８９７０２（配列番号：１３）の「Ｇ」アレル、ｒｓ２４０９７５０（配列番号：１４）の「Ｃ」アレル、ｒｓ１５４１０２０（配列番号：１５）の「Ａ」アレル、ｒｓ４９４２２４８（配列番号：１６）の「Ｔ」アレル、ｒｓ１２９３４４７６（配列番号：１７）の「Ｇ」アレル、ｒｓ１２４５７２５５（配列番号：１８）の「Ａ」アレル、ｒｓ２２９７４３７（配列番号：１９）の「Ａ」アレル、ｒｓ４１３０９３６７（配列番号：２０）の「Ｇ」アレル、ｒｓ１０７３３５０９（配列番号：２１）の「Ａ」アレル、ｒｓ１０７５０３７６（配列番号：２２）の「Ｇ」アレル、ｒｓ１０９３２４５６（配列番号：２３）の「Ｇ」アレル、ｒｓ１３２６８６０（配列番号：２４）の「Ａ」アレル、ｒｓ１５２８６６３（配列番号：２５）の「Ｇ」アレル、ｒｓ１８９２２３１（配列番号：２６）の「Ｃ」アレル、ｒｓ９５１２７９（配列番号：２７）の「Ａ」アレル、ｒｓ９８０６９１４（配列番号：２８）の「Ａ」アレル、ｒｓ７９３５３９３（配列番号：２９）の「Ａ」アレル、ｒｓ１６９０４９２（配列番号：３０）の「Ｇ」アレル、ｒｓ４２０７２６（配列番号：３１）の「Ａ」アレル、ｒｓ７７５９３８５（配列番号：３２）の「Ｔ」アレル、ｒｓ１０９７４９００（配列番号：３３）の「Ａ」アレル、ｒｓ１３２６８６０（配列番号：３４）の「Ａ」アレル、ｒｓ２５４８１４７（配列番号：３５）の「Ｃ」アレル、ｒｓ２８１５８４４（配列番号：３６）の「Ａ」アレル、ｒｓ８８９７０２（配列番号：３７）の「Ｇ」アレル、ｒｓ９８０６９１４（配列番号：３８）の「Ａ」アレル、ｒｓ６４７８１０９（配列番号：３９）の「Ａ」アレル、ｒｓ７２７８２５７（配列番号：４０）の「Ｃ」アレル、ｒｓ１１２２１３３２（配列番号：４１）の「Ａ」アレル、ｒｓ５６１２４７６２（配列番号：５７）の「Ａ」アレル、ｒｓ２０７０５５８（配列番号：５８）の「Ｇ」、およびｒｓ２０７０５６１（配列番号：５９）の「Ｔ」アレルからなる群から選択される多型を含む、実施形態１－１９のいずれかに記載の方法。
２１．ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤は抗ＴＬ１Ａ抗体である、実施形態１－２０実施形態に記載の方法。
２２．抗ＴＬ１Ａ抗体は表２Ｂから選択される、実施形態２１に記載の方法。
２３．抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２Ａで提供されるアミノ酸配列を含む、実施形態２１に記載の方法。
２４．抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２Ｂから選択される参照抗体と同じヒトＴＬ１Ａの領域に結

合する、実施形態２１に記載の方法。
２５．抗ＴＬ１Ａ抗体は、参照抗体と同じヒトＴＬ１Ａの領域に結合し、参照抗体は表２Ａで提供されるアミノ酸配列を含む、実施形態２１に記載の方法。
２６．抗ＴＬ１Ａ抗体は中和ＴＬ１Ａ抗体である、実施形態２２－２５に記載の方法。
２７．抗ＴＬ１Ａ抗体はＴＬ１Ａのアンタゴニストである、実施形態２２－２６実施形態に記載の方法。
２８．ＴＬ１Ａの活性または発現の治療上有効な量の阻害剤を対象に投与することを含む、対象における炎症性、線維狭窄性、および線維性の疾患または疾病を処置する方法であって、上記対象から得られた試料において遺伝子型の存在が検出されることを条件とする、方法。
２９．対象における炎症性、線維狭窄性、および線維性の疾患または疾病を処置する方法であって、上記方法は、
ａ）遺伝子型の存在または非存在を検出するために、対象から得られた試料を解析する工程と、
ｂ）対象から得られた試料において遺伝子型の存在を検出する工程と、
ｃ）ＴＬ１Ａの活性または発現の治療上有効な量の阻害剤を対象に投与する工程と、を含む、方法。
３０．炎症性の疾患はクローン病を含むことを条件とする、実施形態２８－２９に記載の方法。
３１．クローン病は、回腸、回腸結腸、または結腸のクローン病であることを条件とする、実施形態３０に記載の方法。
３２．炎症性の疾患は潰瘍性大腸炎（ＵＣ）であることを条件とする、実施形態２８－２９に記載の方法。
３３．ＵＣは医学的に難治性のＵＣであることを条件とする、実施形態３２に記載の方法。
３４．遺伝子型の存在は、
ａ）配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つ内の核位置５０１に位置するリスクアレルを含む、少なくとも１０の連続する核酸塩基にハイブリダイズすることができる核酸配列を、対象からの遺伝子材料を含む試料と接触させること、および、
ｂ）核酸配列と、リスクアレルを含む少なくとも１０の連続する核酸塩基との間の結合を検出することによって、対象から得られた試料において検出される、実施形態２９－３３のいずれかに記載の方法。
３５．標準的なハイブリダイゼーション条件は、約３５℃～約６５℃の間のアニーリング温度を含むことを条件とする、実施形態３４に記載の方法。
３６．標準的なハイブリダイゼーション条件は、ＴａｑＭａｎマスターミックス溶液を用いて実行されることを条件とする、実施形態３４または実施形態３５に記載の方法。
３７．核酸配列は、検出可能な分子にコンジュゲートすることを条件とする、実施形態３４－３６のいずれかに記載の方法。
３８．検出可能な分子はフルオロフォアを含むことを条件とする、実施形態３７に記載の方法。
３９．核酸配列はクエンチャーにコンジュゲートすることを条件とする、実施形態３４－３８のいずれかに記載の方法。
４０．対象からの遺伝子材料を含む試料は、核酸増幅アッセイから得られる増幅された遺伝子材料であることを条件とする、実施形態３４－３９のいずれかに記載の方法。
４１．核酸増幅アッセイは、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つ内の核位置５０１に位置するリスクアレルを含む、少なくとも１５の連続する核酸塩基を増幅することができる１対のプライマーを用いた、対象からのＤＮＡの増幅を含むことを条件とし、上記１対のプライマーは、第１のプライマーと第２のプライマーとを含む、実施形態４０に記載の方法。
４２．第１のプライマーは、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つ内の

核酸塩基５０１に位置するリスクアレルの上流にある少なくとも１５の連続する核酸塩基に相補的な核酸配列を含み、第２のプライマーは、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つ内の核酸塩基５０１に位置するリスクアレルの下流にある少なくとも１５の連続する核酸塩基に相補的な核酸配列を含む、実施形態４１に記載の方法。

４３．遺伝子型の存在は、ＤＮＡ配列決定を含むプロセスによって、対象から得られた試料において検出される、実施形態２９－４２のいずれかに記載の方法。

４４．対象は、健常な個体または健常な個体の集団に由来する対照レベルより大きいレベルで、可溶性ＴＬ１Ａをさらに含むことを条件とする、実施形態２９－４３のいずれかに記載の方法。

４５．対象は遺伝子型のホモ接合であることを条件とする、実施形態２９－４４のいずれかに記載の方法。

４６．遺伝子型は、表１または表４で提供される少なくとも２つの多型を含む、実施形態２９－４５のいずれかに記載の方法。

４７．遺伝子型は、表１または表４で提供される少なくとも３つの多型を含む、実施形態２９－４６のいずれかに記載の方法。

４８．遺伝子型は、ｒｓ１１８９７７３２（配列番号：１）の「Ｇ」アレル、ｒｓ６７４０７３９（配列番号：２）の「Ａ」アレル、ｒｓ１７７９６２８５（配列番号：３）の「Ｇ」アレル、ｒｓ７９３５３９３（配列番号：４）の「Ａ」アレル、ｒｓ１２９３４４７６（配列番号：５）の「Ｇ」アレル、ｒｓ１２４５７２５５（配列番号：６）の「Ａ」アレル、ｒｓ２０７０５５７（配列番号：７）の「Ａ」アレル、ｒｓ４２４６９０５（配列番号：８）の「Ａ」アレル、ｒｓ１０９７４９００（配列番号：９）の「Ａ」アレル、ｒｓ１２４３４９７６（配列番号：１０）の「Ｃ」アレル、ｒｒｓ１６９０１７４８（配列番号：１１）の「Ａ」アレル、ｒｓ２８１５８４４（配列番号：１２）の「Ａ」アレル、ｒｓ８８９７０２（配列番号：１３）の「Ｇ」アレル、ｒｓ２４０９７５０（配列番号：１４）の「Ｃ」アレル、ｒｓ１５４１０２０（配列番号：１５）の「Ａ」アレル、ｒｓ４９４２２４８（配列番号：１６）の「Ｔ」アレル、ｒｓ１２９３４４７６（配列番号：１７）の「Ｇ」アレル、ｒｓ１２４５７２５５（配列番号：１８）の「Ａ」アレル、ｒｓ２２９７４３７（配列番号：１９）の「Ａ」アレル、ｒｓ４１３０９３６７（配列番号：２０）の「Ｇ」アレル、ｒｓ１０７３３５０９（配列番号：２１）の「Ａ」アレル、ｒｓ１０７５０３７６（配列番号：２２）の「Ｇ」アレル、ｒｓ１０９３２４５６（配列番号：２３）の「Ｇ」アレル、ｒｓ１３２６８６０（配列番号：２４）の「Ａ」アレル、ｒｓ１５２８６６３（配列番号：２５）の「Ｇ」アレル、ｒｓ１８９２２３１（配列番号：２６）の「Ｃ」アレル、ｒｓ９５１２７９（配列番号：２７）の「Ａ」アレル、ｒｓ９８０６９１４（配列番号：２８）の「Ａ」アレル、ｒｓ７９３５３９３（配列番号：２９）の「Ａ」アレル、ｒｓ１６９０４９２（配列番号：３０）の「Ｇ」アレル、ｒｓ４２０７２６（配列番号：３１）の「Ａ」アレル、ｒｓ７７５９３８５（配列番号：３２）の「Ｔ」アレル、ｒｓ１０９７４９００（配列番号：３３）の「Ａ」アレル、ｒｓ１３２６８６０（配列番号：３４）の「Ａ」アレル、ｒｓ２５４８１４７（配列番号：３５）の「Ｃ」アレル、ｒｓ２８１５８４４（配列番号：３６）の「Ａ」アレル、ｒｓ８８９７０２（配列番号：３７）の「Ｇ」アレル、ｒｓ９８０６９１４（配列番号：３８）の「Ａ」アレル、ｒｓ６４７８１０９（配列番号：３９）の「Ａ」アレル、ｒｓ７２７８２５７（配列番号：４０）の「Ｃ」アレル、ｒｓ１１２２１３３２（配列番号：４１）の「Ａ」アレル、ｒｓ５６１２４７６２（配列番号：５７）の「Ａ」アレル、ｒｓ２０７０５５８（配列番号：５８）の「Ｇ」、およびｒｓ２０７０５６１（配列番号：５９）の「Ｔ」アレルからなる群から選択される多型を含む、実施形態２９－４７のいずれかに記載の方法。

４９．ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤は抗ＴＬ１Ａ抗体である、実施形態２９－４８実施形態に記載の方法。

５０．抗ＴＬ１Ａ抗体は表２Ｂから選択される、実施形態４９に記載の方法。

５１．抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２Ａで提供されるアミノ酸配列を含む、実施形態４９に記載の方法。

５２．抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２Ｂから選択される参照抗体と同じヒトＴＬ１Ａの領域に結合する、実施形態４９に記載の方法。
５３．抗ＴＬ１Ａ抗体は、参照抗体と同じヒトＴＬ１Ａの領域に結合し、参照抗体は表２Ａで提供されるアミノ酸配列を含む、実施形態４９に記載の方法。
５４．抗ＴＬ１Ａ抗体は中和ＴＬ１Ａ抗体である、実施形態４９－５３実施形態に記載の方法。
５５．抗ＴＬ１Ａ抗体はＴＬ１Ａのアンタゴニストである、実施形態４９－５４実施形態に記載の方法。
５６．対象の炎症性、線維狭窄性、および線維性の疾患または疾病の少なくとも１つを特徴づける方法であって、上記方法は、表１または表４で提供される多型を含む遺伝子型の存在または非存在を同定するために、上記対象からの遺伝子材料を解析する工程を含む、方法。
５７．遺伝子型が存在する場合、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤による処置に、より好ましい予後を割り当てる工程をさらに含む、実施形態５６に記載の方法。
５８．遺伝子型が存在しない場合、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤による処置に、それほど好ましくない予後を割り当てる工程をさらに含む、実施形態５６に記載の方法。
５９．遺伝子型が存在する場合、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤による処置に、対象を割り当てる工程をさらに含む、実施形態５６に記載の方法。
６０．遺伝子型が存在する場合、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤を対象に処方する工程をさらに含む、実施形態５６に記載の方法。
６１．遺伝子型が存在する場合、抗ＣＤ３０リガンドの活性または発現の阻害剤を対象に投与する工程をさらに含む、実施形態５６に記載の方法。
６２．ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤は、抗ＴＬ１Ａ抗体またはその抗原結合フラグメントであることを条件とする、実施形態５７－６１のいずれかに記載の方法。
６３．解析する工程は、第１プライマーと第２プライマーとを含む１対のプライマーを使用して、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つ内の核位置５０１に位置するリスクアレルを含む少なくとも１５の連続する核酸塩基を含む、遺伝子材料から増幅することを含む、実施形態５６－６２のいずれかに記載の方法。
６４．第１のプライマーは、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つ内の核酸塩基５０１に位置するリスクアレルの上流にある少なくとも１５の連続する核酸塩基に相補的な核酸配列を含み、第２のプライマーは、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つ内の核酸塩基５０１に位置するリスクアレルの下流にある少なくとも１５の連続する核酸塩基に相補的な核酸配列を含む、実施形態６３のいずれかに記載の方法。
６５．解析する工程は、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つを含む核酸を遺伝子材料にハイブリダイズすることを含む、実施形態６５－７３のいずれかに記載の方法。
６６．核酸配列は、検出可能な分子にコンジュゲートすることを条件とする、実施形態６５に記載の方法。
６７．検出可能な分子はフルオロフォアを含むことを条件とする、実施形態６６に記載の方法。
６８．核酸配列はクエンチャーにコンジュゲートすることを条件とする、実施形態６５－６７のいずれかに記載の方法。
６９．解析する工程はＤＮＡ配列決定を含む、実施形態５６－６２のいずれかに記載の方法。
７０．対象におけるＴＬ１Ａのレベルを測定する工程をさらに含む、実施形態５６－６９のいずれかに記載の方法。
７１．対象は遺伝子型のホモ接合性であることを条件とする、実施形態５６－７０のいずれかに記載の方法。
７２．遺伝子型は、表１または表４で提供される少なくとも２つの多型を含む、実施形態

５６－７１に記載の方法。
７３．遺伝子型は、表１または表４で提供される少なくとも３つの多型を含む、実施形態５６－７２のいずれかに記載の方法。
７４．遺伝子型は、非リファレンスアレルを含む少なくとも１つの多型を含む、実施形態５６－７３のいずれか１つに記載の方法。
７５．遺伝子型が存在することを条件として、炎症性、線維狭窄性、および線維性の疾患または疾病の少なくとも１つをクローン病（ＣＤ）として特徴づける工程をさらに含む、実施形態５６－７４のいずれかに記載の方法。
７６．ＣＤは、回腸、回腸結腸、または結腸のＣＤを含むことを条件とする、実施形態７５に記載の方法。
７７．遺伝子型が存在することを条件として、炎症性、線維狭窄性、および線維性の疾患または疾病の少なくとも１つを潰瘍性大腸炎（ＵＣ）として特徴づける工程をさらに含む、実施形態５７－７６のいずれかに記載の方法。
７８．線維性の疾患は医学的に難治性のＵＣであることを条件とする、実施形態７７に記載の方法。
７９．抗ＴＬ１Ａ抗体は表２Ｂから選択される、実施形態６２に記載の方法。
８０．抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２Ａで提供されるアミノ酸配列を含む、実施形態６２に記載の方法。
８１．抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２Ｂから選択される参照抗体と同じヒトＴＬ１Ａの領域に結合する、実施形態６２に記載の方法。
８２．抗ＴＬ１Ａ抗体は、参照抗体と同じヒトＴＬ１Ａの領域に結合し、参照抗体は表２Ａで提供されるアミノ酸配列を含む、実施形態６２に記載の方法。
８３．抗ＴＬ１Ａ抗体は中和ＴＬ１Ａ抗体である、実施形態７９－８２に記載の方法。
８４．抗ＴＬ１Ａ抗体はＴＬ１Ａのアンタゴニストである、実施形態７９－８３に記載の方法。
８５．炎症性、線維狭窄性（ｆｉｂｒｏｓｔｅｎｏｔｉｃ）、および線維性の疾患または疾病の少なくとも１つを含む、対象における目的の遺伝子型を検出するための方法であって、上記方法は、
（ａ）目的の遺伝子型に十分に相補的であり、かつ目的の遺伝子型にハイブリダイズすることができる組成物を、対象からの遺伝子材料と接触させる工程を含み、ここで、上記組成物は、
（ｉ）配列番号：１－４８　または５７－５９のいずれか１つにおいて提供される少なくとも１０の連続する核酸塩基を含む、検出可能に標識されたオリゴヌクレオチドプローブ：
（ｉｉ）配列番号：１－４８　または５７－５９のいずれか１つにおいて提供される少なくとも１０の連続する核酸塩基を含む、検出可能に標識されたオリゴヌクレオチドプローブ：
（ｉｉｉ）配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つにおいて提供される少なくとも１０の連続する核酸塩基を含む、検出可能に標識されたオリゴヌクレオチドプローブ：
（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）からなる群から選択されるプローブと最大３つの核酸塩基異なる核酸配列を含む検出可能に標識されたオリゴヌクレオチドプローブ（ただし、（ｉｖ）の検出可能に標識されたオリゴヌクレオチドプローブは、目的の遺伝子型にハイブリダイズすることを条件とする）、
（ｖ）（ｉ）～（ｉｖ）からなる群から選択されるプローブに相補的な核酸配列を含む、検出可能に標識されたオリゴヌクレオチドプローブ、または
（ｖｉ）（ｉ）～（ｖ）からなる群から選択されるプローブの組み合わせを含み、ここで、（ｉ）、（ｉｉ）、および（ｉｉｉ）の検出可能に標識されたオリゴヌクレオチドプローブは異なる、工程と、
（ｂ）検出可能に標識されたプローブを用いて、遺伝子材料と組成物とのハイブリダイゼ

ーションの存在または非存在を検出する工程であって、それによって、遺伝子材料と組成物とのハイブリダイゼーションは、対象における目的の遺伝子型の存在を示す、工程とを含む、方法。
８６．目的の遺伝子型の存在は、対象が高いレベルのＴＬ１Ａを含むことを示す、実施形態８５に記載の方法。
８７．炎症性の疾患はクローン病（ＣＤ）を含むことを条件とする、実施形態８５または実施形態８６に記載の方法。
８８．ＣＤは、回腸、回腸結腸、または結腸のＣＤを含むことを条件とする、実施形態８７に記載の方法。
８９．炎症性の疾患は潰瘍性大腸炎（ＵＣ）であることを条件とする、実施形態８９－９２のいずれかに記載の方法。
９０．実施形態８５－８９のいずれか１つに記載の対象における、炎症性疾患、線維性狭窄疾患の少なくとも１つを処置する方法であって、上記方法は、
ａ）ＴＬ１Ａの活性または発現の治療上有効な量の阻害剤を、実施形態８５－９３のいずれかに記載の対象に投与する工程であって、上記対象は目的の遺伝子型を含むことを条件とする、工程を含む、方法。
９１．ＴＬ１Ａの活性の阻害剤が抗ＴＬ１Ａリガンド抗体またはその抗原結合フラグメントを含むことを条件とする、実施形態９０に記載の方法。
９２．配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つまたはその補体の１０以上～５０未満の連続する核酸塩基残基を含む組成物であって、ここで、連続する核酸塩基残基は、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つの位置５０１に核酸塩基を含み、ここで、連続する核酸塩基残基は検出可能な分子に接続する、組成物。
９３．検出可能な分子はフルオロフォアであることを条件とする、実施形態９２に記載の組成物。
９４．連続する核酸塩基残基は、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つの位置５０１に核酸塩基を含む、実施形態９２－９３に記載の組成物。
９５．連続する核酸塩基残基は、配列番号：６０－１０８、または３６４１４１－３６４１４２のいずれか１つの位置５０１に核酸塩基を含む、実施形態９２－９３に記載の組成物。
９６．連続する核酸塩基残基がクエンチャーに接続することを条件とする、実施形態９２－９５に記載の組成物。
９７．実施形態９２－９６のいずれかの組成物と、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つの少なくとも１５の連続する核酸分子を増幅することができるプライマー対と、を含むキットであって、少なくとも１５の連続する核酸分子は、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つの位置５０１に位置する核酸を含む、キット。
９８．ＤＮＡが組成物に相補的な配列を含む場合、組成物をＤＮＡにハイブリダイズするように構成された条件下で、対象からのＤＮＡを、実施形態９２－９６のいずれかに記載の組成物または実施形態９７に記載のいずれかのキットと接触させる工程を含む、方法。
９９．ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤を用いて、実施形態９８に記載の対象を処置する方法であって、対象からのＤＮＡが組成物に相補的な配列を含むことを条件とする、方法。
１００．ＴＬ１Ａの阻害剤が抗ＴＬ１Ａ抗体またはその抗原結合フラグメントを含むことを条件とする、実施形態９９に記載の方法。
１０１．炎症性、線維狭窄性、および線維性の疾患または疾病の少なくとも１つを含む、ＴＬ１Ａ媒介性の疾患または疾病が発症するリスクを特定する方法であって、上記方法は、
ａ）表１または表４で提供される多型、またはそれと連鎖不平衡（ＬＤ）にある多型を含む遺伝子型の存在を同定するために、対象から得られた試料を解析する工程と、
ｂ）遺伝子型の存在が工程（ａ）において同定されることを条件として、対象における炎症性、線維狭窄性、および線維性の疾患または疾病の少なくとも１つを発症するリスクを

特定する工程と、を含む、方法。
１０２．処置のための対象を選択する方法であって、上記方法は、
ａ）表１または表４で提供される多型、またはそれと連鎖不平衡（ＬＤ）にある多型を含む遺伝子型の存在を同定するために、対象から得られた試料を解析する工程と、
ｂ）遺伝子型の存在が工程（ａ）において同定されることを条件として、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤による処置のために対象を選択する工程と、を含む、方法。
１０３．対象は遺伝子型のホモ接合であることを条件とする、実施形態１０１－１０２のいずれかに記載の方法。
１０４．遺伝子型は、表１または表４で提供される少なくとも２つの多型を含む、実施形態１０１－１０３のいずれかに記載の方法。
１０５．遺伝子型は、表１または表４で提供される少なくとも３つの多型を含む、実施形態１０１－１０４のいずれかに記載の方法。
１０６．遺伝子型は、非リファレンスアレルを含む少なくとも１つの多型を含む、実施形態１０１－１０５のいずれかに記載の方法。
１０７．ＴＬ１Ａの活性または発現の治療上有効な量の阻害剤を対象に投与することによって、対象を処置する工程をさらに含む、実施形態１０１－１０６に記載の方法。
１０８．ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤は抗ＴＬ１Ａ抗体である、実施形態１０７に記載の方法。
１０９．抗ＴＬ１Ａ抗体は表２Ｂから選択される、実施形態１０８に記載の方法。
１１０．抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２Ａで提供されるアミノ酸配列を含む、実施形態１０８に記載の方法。
１１１．抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２Ｂから選択される参照抗体と同じヒトＴＬ１Ａの領域に結合する、実施形態１０８に記載の方法。
１１２．抗ＴＬ１Ａ抗体は、参照抗体と同じヒトＴＬ１Ａの領域に結合し、参照抗体は表２Ａで提供されるアミノ酸配列を含む、実施形態１０８に記載の方法。
１１３．抗ＴＬ１Ａ抗体は中和ＴＬ１Ａ抗体である、実施形態１０８－１１２に記載の方法。１１４．抗ＴＬ１Ａ抗体はＴＬ１Ａのアンタゴニストである、実施形態１０８－１１３に記載の方法。
１１５．治療上有効な量の追加の治療薬を投与する工程をさらに含む、実施形態２８－５５または１０１－１０６に記載の方法。
１１６．追加の治療薬は、受容体相互作用セリン／トレオニンキナーゼ２（ＲＩＰＫ２）のモジュレーターである、実施形態１１５に記載の方法。
１１７．追加の治療薬は、Ｇタンパク質共役型受容体３５（ＧＰＲ３５）のモジュレーターである、実施形態１１５に記載の方法。
１１８．追加の治療薬は、ＣＤ３０リガンド（ＣＤ３０Ｌ）のモジュレーターである、実施形態１１５に記載の方法。
１１９．ＲＩＰＫ２のモジュレーターは、式Ｉ－Ｘからなる群から選択される、実施形態１６に記載の方法。
１２０．ＧＰＲ３５のモジュレーターは、式Ｉ－ＸＸＶＩからなる群から選択される、実施形態１１７に記載の方法。
１２１．ＣＤ３０Ｌのモジュレーターは、表３で提供されるアミノ酸配列を含む、実施形態１１８に記載の方法。
１２２．少なくともまたは約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、あるいは１００％の陽性的中率で、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤による処置に対する対象における陽性治療応答を予測する工程をさらに含む、実施形態１－１２１のいずれか１つに記載の方法。
１２３．少なくともまたは約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、あるいは１００％の特異性で、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤による処置

に対する対象における陽性治療応答を予測する工程を含む、実施形態１－１２２のいずれか１つに記載の方法。

【０５３１】

キットおよび組成物

組成物

本明細書に記載される方法に従って、対象から得られた試料中の遺伝子型またはバイオマーカーの検出に有用な組成物が本明細書で開示される。本明細書で開示される態様は、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つの１０以上～５０未満の連続するヌクレオチド、またはそれらの逆補体を含むポリヌクレオチド配列を含む、組成物を提供し、ここで、連続するポリヌクレオチド配列は検出可能な分子を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号：１－４８、または５７－５９のいずれか１つにおいて非核酸文字（例えば、Ｓ、Ｒ、Ｖ）によって示される核位置に核酸塩基を含む。様々な実施形態では、検出可能な分子はフルオロフォアを含む。他の実施形態では、ポリヌクレオチド配列はクエンチャーをさらに含む。

【０５３２】

本明細書に記載される標的タンパク質（例えば、ＴＬ１Ａ）に特異的に結合する抗体または抗原結合フラグメントを含む組成物も本明細書で開示され、ここで、抗体または抗原結合フラグメントは検出可能な分子を含む。様々な実施形態では、抗体は、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ＣＤＲ移植抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ジスルフィド結合Ｆｖ、ｓｃＦｖ、単一ドメイン抗体、ダイアボディ、多特異性抗体、デュアル特異性抗体（ｄｕａｌ　ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）、抗イディオタイプ抗体、または二重特異性抗体を含む。いくつかの実施形態では、抗体または抗原結合フラグメントは、ＩｇＧ抗体、ＩｇＭ抗体、および／またはＩｇＥ抗体を含む。いくつかの実施形態では、検出可能な分子はフルオロフォアを含む。いくつかの実施形態では、抗体または抗原結合フラグメントは、常磁性粒子（例えば、ビーズ）にコンジュゲートする。

【０５３３】

キット

本明細書で開示される遺伝子型および／またはバイオマーカーを検出するのに有用なキットが、本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるキットは、対象の疾患または疾病を診断および／または処置するために、あるいは、処置のために患者を選択する、および／または本明細書で開示される処置をモニタリングするために使用され得る。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載される組成物を含み、本明細書に記載される方法を実施するために使用することができる。キットは、上記組成物の少なくとも１つを含む、物質または成分の集合体である。したがって、いくつかの実施形態では、キットは、ＩＢＤの処置のための、医薬組成物を含む組成物を含有する。他の実施形態では、キットは、すべての対照、アッセイを実施するための指示、および結果の分析および提示のための任意の必要なソフトウェアを含む、ＩＢＤマーカーを検出および測定するためのアッセイを実施するのに必要なおよび／または十分な構成要素をすべて含有する。

【０５３４】

いくつかの例では、本明細書に記載されるキットは、本明細書に記載される標的核酸および／またはタンパク質の存在、非存在、ならびに／あるいは量を検出するための構成要素を含む。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載される血清学的マーカーの存在、非存在、および／または量を検出するための構成要素をさらに含む。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載される組成物（例えば、プライマー、プローブ、抗体）を含む。本開示は、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）、ｓｉｎｇｌｅ－ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ａｒｒａｙ（Ｓｉｍｏａ）、ＰＣＲ、およびｑＰＣＲなどの、アッセイに適したキットを提供する。キット中に構成された構成要素の正確な性質は、その使用目的に依存する。

【０５３５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるキットは、対象における疾患または疾病（例えば、クローン病）、またはそれらの亜臨床的表現型（例えば、狭窄、穿通性、または狭窄と穿通性の疾患表現型）を処置する、および／または特徴づける目的のために構成される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるキットは、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤（例えば、抗ＴＬ１Ａ抗体）による処置に適した対象を特定する目的で構成される。いくつかの実施形態では、キットは、特に、哺乳動物の対象を処置する目的で構成される。いくつかの実施形態では、キットは、特に、ヒト対象を処置する目的で構成される。さらなる実施形態では、キットは、限定されないが、家畜、飼育動物、および実験動物などの対象を処置する、獣医学的用途のために構成される。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書で開示されるものなどの治療薬のために、対象を選択するように構成される。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書で開示されるなどの治療薬による処置のために、対象を選択するように構成される。典型的な治療薬は抗ＴＬ１Ａの抗体である。

【０５３６】

使用説明書がキットに含まれてもよい。随意に、キットは、他の有用な構成要素、例えば、希釈液、緩衝液、薬学的に許容可能な担体、シリンジ、カテーテル、アプリケーター、ピペッティング器具あるいは計量器具、包帯材料、または他の有用な道具を含有する。キットにおいて組み立てられた物質または構成要素は、それらの操作性と有用性を維持する、好都合かつ適切な方法で保管されて、従事者に提供され得る。例えば、構成要素は、溶解された形態、脱水された形態、または凍結乾燥された形態の場合があり、室温、冷蔵温度、または冷凍温度で提供され得る。構成要素は典型的に適切な包装材料に含まれる。本明細書で利用される場合、「包装材料」とは、組成物などのキットの内容物を収容するために使用される１つ以上の物理構造を指す。包装材料は、好ましくは、無菌で汚染物質を含まない環境を提供するために、周知の方法で構築される。キットに利用される包装材料は、遺伝子発現アッセイおよび処置剤の投与において慣習的に利用されるものである。本明細書で使用される場合、「包装」との用語は、個々のキットの構成要素を保持することができる、ガラス、プラスチック、紙、ホイルなどの適切な固体マトリクスまたは固体物質を指す。したがって、例えば、包装は、適切な量の医薬組成物を含有するために使用されるガラスバイアルまたはプレフィルドシリンジであり得る。包装材料は、キットならびにその構成要素の内容および／または目的を示す外部ラベルを有する。

【０５３７】

システム

対象を、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤（例えば、抗ＴＬ１Ａ抗体）による処置に適しているとして特定するためのシステムが本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるシステムは、対象の生体試料において本明細書に記載される遺伝子型を検出するためのキットおよび組成物を含む。システムは、例えば、図２に示されるように、対象の遺伝子型データを受け取り（２０１）、遺伝子型データをアルゴリズムに入力してＴＮＦＳＦ１５プロファイルを生成し（２０２）、対象のＴＮＦＳＦ１５プロファイルを含むレポートを生成し（２０３）、グラフィカルユーザインターフェース上でユーザーにレポートを表示する（２０４）など、本開示の１つ以上の方法を実施するためのコンピュータシステムを含み得る。「ＴＮＦＳＦ１５プロファイル」は、明細書において使用される場合、対象から得られた生体試料中で検出される、対象における本明細書に記載される１つ以上の遺伝子型の発現のプロファイルを指す。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＳＦ１５プロファイルは、陽性、陰性、または不確定の結果（例えば、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤による処置の治療応答）を含む。

【０５３８】

コンピュータシステム

図３は、対象のためのＴＮＦＳＦ１５プロファイルを生成するようにプログラムされるか、またはそれ以外の方法で構成される、コンピュータシステム（３０１）を示す。コンピュータシステム（３０１）は、本開示のＴＮＦＳＦ１５プロファイルの生成の様々な態様

（例えば、遺伝子型データの受け取り、生体試料のＴＮＦＳＦ１５プロファイルを含むレポートの生成、ユーザーへのレポートの表示）を、例えば、患者のプライバシーを保証するために、対象の遺伝子型データおよび／またはＴＮＦＳＦ１５プロファイルの許可または暗号化を含むことによって調節することができる。

【０５３９】

コンピュータシステム（３０１）は、ユーザーまたはコンピュータシステムの電子デバイスであってもよく、電子デバイスに対して遠隔に位置付けられる。電子デバイスは、医師が所有しているモバイル電子デバイスなどの、モバイル電子デバイスであってもよい。

【０５４０】

コンピュータシステム（３０１）は、中央処理装置（ＣＰＵ、本明細書では「プロセッサ」および「コンピュータープロセッサ」とも呼ばれる）（３０５）を含み、この中央処理装置は、シングルコアまたはマルチコアのプロセッサ、あるいは並行処理のための複数のプロセッサであり得る。コンピューターシステム（３０１）は、メモリまたは記憶場所（３１０）（例えば、ランダムアクセスメモリ、読み取り専用メモリ、フラッシュメモリ）、電子記憶装置（３１５）（例えば、ハードディスク）、１つ以上の他のシステムと通信するための通信インターフェース（３２０）（例えば、ネットワークアダプタ）、および周辺機器（３２５）、例えば、キャッシュ、他のメモリ、データ記憶装置、ならびに／あるいは電子ディスプレイアダプターも含む。メモリ（３１０）、記憶装置（３１５）、インタフェース（３２０）、および周辺機器（３２５）は、マザーボードなどの通信バス（実線）を介してＣＰＵ（３０５）と通信する。記憶装置（３１５）は、データを保存するためのデータ記憶装置（または、データレポジトリ）であり得る。コンピュータシステム（３０１）は、通信インターフェース（３２０）の助けによってコンピューターネットワーク（「ネットワーク」）（３３０）に動作可能に接続され得る。ネットワーク（３３０）は、インターネットおよび／またはエクストラネット、あるいは、インターネットと通信状態にあるイントラネットおよび／またはエクストラネットであり得る。場合によっては、ネットワーク（３３０）は、電気通信および／またはデータのネットワークである。ネットワーク（３３０）は１つ以上のコンピューターサーバーを含み得、このコンピューターサーバーは、クラウドコンピューティングなどの分散コンピューティングを可能にし得る。ネットワーク（３３０）は、場合によっては、コンピュータシステム（３０１）の助けにより、ピアツーピア・ネットワークを実施することができ、これにより、コンピュータシステム（３０１）に連結されたデバイスが、クライアントまたはサーバーとして機能することを可能にし得る。

【０５４１】

ＣＰＵ（３０５）は一連の機械可読命令を実行することができ、これらの命令は、プログラムまたはソフトウェアで具現化され得る。この命令は、メモリ（３１０）などの記憶場所に保存され得る。この命令は、ＣＰＵ（３０５）に向けることができ、これは後に、本開示の方法を実施するようにＣＰＵ（３０５）をプログラムするか、またはそれ以外の方法で構成することができる。ＣＰＵ（３０５）により実行される動作の例としては、フェッチ、デコード、実行、およびライトバックが挙げられる。

【０５４２】

ＣＰＵ（３０５）は、集積回路など回路の一部であり得る。システム（３０１）の１つ以上の他のコンポーネントが、回路に含まれてもよい。場合によっては、回路は特定用途向け集積回路（ＡＳＩＣ）である。

【０５４３】

記憶装置（３１５）は、ドライバー、ライブラリ、およびセーブされたプログラムなどのファイルを保存することができる。記憶装置（３１５）は、ユーザーデータ、例えば、ユーザーの嗜好およびユーザーのプログラムを保存することができる。コンピュータシステム（３０１）は、場合によっては、イントラネットまたはインターネットを介してコンピュータシステム（３０１）と通信状態にあるリモートサーバー上に位置付けられるなどした、コンピュータシステム（３０１）の外部にある１つ以上の追加のデータ記憶装置を含

み得る。
【０５４４】
コンピュータシステム（３０１）は、ネットワーク（３３０）を介して１つ以上のリモートコンピューターシステムと通信することができる。例えば、コンピュータ（３０１）は、ユーザーのリモートコンピュータシステムと通信することができる。リモートコンピューターシステムの例としては、パーソナルコンピューター（例えば、持ち運び可能なＰＣ）、スレートまたはタブレットＰＣ（例えば、Ａｐｐｌｅ（登録商標）ｉＰａｄ（登録商標）、Ｓａｍｓｕｎｇ（登録商標）Ｇａｌａｘｙ　Ｔａｂ）、電話、スマートフォン（例えば、Ａｐｐｌｅ（登録商標）ｉＰｈｏｎｅ（登録商標）、Ａｎｄｒｏｉｄ－ｅｎａｂｌｅｄデバイス、Ｂｌａｃｋｂｅｒｒｙ（登録商標））、または携帯情報端末が挙げられる。ユーザーは、ネットワーク（３３０）を介してコンピュータシステム（３０１）にアクセスすることができる。
【０５４５】
本明細書に記載される方法は、例えば、メモリ（３１０）または電子記憶装置（３１５）上などの、コンピュータシステム（３０１）の電子記憶場所に保存された機械（例えば、コンピュータープロセッサ）実行可能コードによって実行可能である。機械実行可能コードまたは機械可読コードは、ソフトウェアの形態で提供され得る。使用中、コードはプロセッサ（３０５）により実行され得る。場合によっては、コードは、記憶装置（３１５）から検索され、かつプロセッサ（３０５）による即時のアクセスのためにメモリ（３１０）に保存することができる。いくつかの状況において、電子記憶装置（３１５）は除外することができ、機械実行可能命令がメモリ（３１０）に保存される。
【０５４６】
コードは、コードを実行するのに適したプロセッサを有する機械との使用のためにあらかじめコンパイルおよび構成され得るか、あるいは、実行時間中に解釈またはコンパイルされ得る。コードは、あらかじめコンパイルされた、または実行時にコンパイルされた（ａｓ－ｃｏｍｐｉｌｅｄ）様式でコードを実行可能にするために選択され得る、プログラミング言語で供給され得る。
【０５４７】
コンピュータシステム（３０１）などの本明細書で提供されるシステムおよび方法の態様は、プログラミングの際に具現化され得る。この技術の様々な態様は、典型的に、一種の機械可読媒体上で実行または具現化される機械（または、プロセッサ）実行可能コードおよび／または関連データの形態の、「製品」または「製造用品」として考えられ得る。機械実行可能コードは、メモリ（例えば、読み取り専用メモリ、ランダムアクセスメモリ、フラッシュメモリ）またはハードディスクなどの電子記憶装置に記憶することができる。「記憶」型の媒体は、様々な半導体メモリ、テープドライブ、ディスクドライブなどの、コンピュータやプロセッサの有形メモリ、あるいはその関連するモジュールのいずれかまたは全てを含むことができ、これらは、ソフトウェアのプログラミングのためにいかなる時も非一時的な記録媒体を提供し得る。ソフトウェアの全てまたは一部は、時々、インターネットまたは様々な他の電気通信ネットワークを介して通信される。そのような通信は、例えば、あるコンピュータまたはプロセッサから別のコンピュータまたはプロセッサへの、例えば、管理サーバーまたはホストコンピュータからアプリケーションサーバーのコンピュータプラットフォームへの、ソフトウェアのローディングを可能にし得る。ゆえに、ソフトウェア要素を持ち得る別のタイプの媒体は、有線および光地上通信線ネットワークを介した、および様々なエアリンク（ａｉｒ－ｌｉｎｋｓ）上での、ローカルデバイス間の物理インターフェースにわたって使用されるものなどの、光波、電波、および電磁波を含む。有線または無線リンク、光リンクなどの、そのような波を運ぶ物理要素はまた、ソフトウェアを持つ媒体と考えられ得る。本明細書で使用される場合、非一時的で有形の「記憶」媒体に制限されない限り、コンピューターまたは機械「可読媒体」などの用語は、実行のためにプロセッサに命令を提供することに関与する媒体を指す。
【０５４８】

したがって、コンピューター実行可能コードなどの機械可読媒体は、限定されないが、有形記憶媒体、キャリア波媒体、または物理送信媒体を含む、多くの形態をとってもよい。不揮発性記憶媒体は、例えば、光ディスクまたは磁気ディスク、例えば、図面に示されるデータベースなどを実施するために使用され得るものなどのコンピュータなどにおける記憶装置のいずれかを含む。揮発性記憶媒体は、ダイナミックメモリ、例えば、そのようなコンピュータプラットフォームのメインメモリを含む。有形送信媒体は、同軸ケーブル；コンピュータシステム内のバスを含むワイヤーを含む、銅線および光ファイバーを含んでいる。搬送波送信媒体は、無線周波（ＲＦ）および赤外線（ＩＲ）データ通信中に生成されたものなどの、電気信号または電磁気信号、あるいは音波または光波の形態をとり得る。それゆえ、コンピューター可読媒体の共通の形態としては、例えば、フロッピーディスク、フレキシブルディスク、ハードディスク、磁気テープ、他の磁気媒体、ＣＤ－ＲＯＭ、ＤＶＤもしくはＤＶＤ－ＲＯＭ、他の光学媒体、パンチカード、紙テープ、穴のパターンを有する他の物理的な記憶媒体、ＲＡＭ、ＲＯＭ、ＰＲＯＭとＥＰＲＯＭ、ＦＬＡＳＨ（登録商標）－ＥＰＲＯＭ、他のメモリチップもしくはカートリッジ、データもしくは命令を運ぶ搬送波、そのような搬送波を伝達するケーブルもしくはリンク、またはコンピューターがプログラミングのコードおよび／またはデータを読み取ることができる他の媒体が挙げられる。コンピューター可読媒体のこれらの形態の多くは、実行のためにプロセッサに１つ以上の命令の１つ以上のシーケンスを運ぶことに関与し得る。

【０５４９】

コンピュータシステム（３０１）は、例えば、本明細書に記載される対象の疾患または疾病を処置するための治療薬（例えば、抗ＴＬ１Ａ抗体）の選択を通知する目的で、対象のＴＮＦＳＦ１５プロファイルまたは他の関連臨床情報を含むレポートを提供するために、ユーザーインターフェース（ＵＩ）（３４０）を含む電子ディスプレイ（３３５）を含み得るか、または電子ディスプレイ（３３５）と通信状態であり得る。ＵＩの例としては、限定されないが、グラフィカルユーザーインターフェース（ＧＵＩ）およびウェブベースのユーザーインターフェースが挙げられる。

【０５５０】

本開示の方法とシステムは、１つ以上のアルゴリズムによって実施することができる。アルゴリズムは、中央処理装置（３０５）による実行時に、ソフトウェアによって実施することができる。アルゴリズムは、例えば、図４に示されるように、（ａ）対象の遺伝子型データを受け取る（４０１）、（ｂ）遺伝子型が少なくとも３つの多型に対してヘテロ接合性またはホモ接合性であるかを判定する（４０２）、（ｃ）所定のパラメータを用いてアウトカムを生成する（４０３）、および（ｄ）電子デバイスのユーザーインターフェース上でユーザー（例えば、医師）にアウトカムを表示する（４０４）ことを、実行することができる。いくつかの実施形態では、アウトカムは、陽性、陰性、または不確定である。いくつかの実施形態では、あらかじめ定められたパラメータは、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤などによる処置に対する治療応答を予測することが知られている遺伝子型の組み合わせである。

【０５５１】

ウェブアプリケーション

いくつかの実施形態では、コンピュータシステムは、ウェブアプリケーション用ソフトウェアを含む。本明細書で提供される本開示に照らして、当業者は、ウェブアプリケーションが１つ以上のソフトウェアフレームワークおよび１つ以上のデータベースシステムを利用することを認識するであろう。ウェブアプリケーションは、例えば、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ（登録商標）．ＮＥＴまたはＲｕｂｙ　ｏｎ　Ｒａｉｌｓ（ＲｏＲ）などのソフトウェアフレームワーク上で作成される。いくつかの実施形態では、ウェブアプリケーションは、非限定的な例として、リレーショナルの、非リレーショナルの、機能指向の、連想の、およびＸＭＬのデータベースシステムを含む、１つ以上のデータベースシステムを利用する。適切なリレーショナルデータベースシステムとしては、非限定的な例として、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ（登録商標）ＳＱＬ　Ｓｅｒｖｅｒ、ｍｙＳＱＬ（商標）、およびＯｒａｃ

ｌｅ（登録商標）が挙げられる。当業者は、ウェブアプリケーションが１つ以上の言語の１つ以上のバージョンで書かれ得ることを認識するであろう。いくつかの実施形態では、ウェブアプリケーションは、１つ以上のマークアップ言語、プレゼンテーション定義言語、クライアント側スクリプト言語、サーバー側コーディング言語、データベース問い合わせ言語、またはそれらの組み合わせで書かれる。いくつかの実施形態では、ウェブアプリケーションは、Ｈｙｐｅｒｔｅｘｔ Ｍａｒｋｕｐ Ｌａｎｇｕａｇｅ（ＨＴＭＬ）、Ｅｘｔｅｎｓｉｂｌｅ Ｈｙｐｅｒｔｅｘｔ Ｍａｒｋｕｐ Ｌａｎｇｕａｇｅ（ＸＨＴＭＬ）、またはｅＸｔｅｎｓｉｂｌｅ Ｍａｒｋｕｐ Ｌａｎｇｕａｇｅ（ＸＭＬ）などのマークアップ言語で、ある程度書かれる。いくつかの実施形態では、ウェブアプリケーションは、Ｃａｓｃａｄｉｎｇ Ｓｔｙｌｅ Ｓｈｅｅｔｓ（ＣＳＳ）などのプレゼンテーション定義言語で、ある程度書かれる。いくつかの実施形態では、ウェブアプリケーションは、Ａｓｙｎｃｈｒｏｎｏｕｓ Ｊａｖａｓｃｒｉｐｔ ａｎｄ ＸＭＬ（ＡＪＡＸ）、Ｆｌａｓｈ（登録商標）Ａｃｔｉｏｎｓｃｒｉｐｔ、Ｊａｖａｓｃｒｉｐｔ、またはＳｉｌｖｅｒｌｉｇｈｔ（登録商標）などのクライアント側スクリプトで、ある程度書かれている。いくつかの実施形態では、ウェブアプリケーションは、Ａｃｔｉｖｅ Ｓｅｒｖｅｒ Ｐａｇｅｓ（ＡＳＰ）、ＣｏｌｄＦｕｓｉｏｎ（登録商標）、Ｐｅｒｌ、Ｊａｖａ（商標）、ＪａｖａＳｅｒｖｅｒ Ｐａｇｅｓ（ＪＳＰ）、Ｈｙｐｅｒｔｅｘｔ Ｐｒｅｐｒｏｃｅｓｓｏｒ（ＰＨＰ）、Ｐｙｔｈｏｎ（商標）、Ｒｕｂｙ、Ｔｃｌ、Ｓｍａｌｌｔａｌｋ、ＷｅｂＤＮＡ（登録商標）、またはＧｒｏｏｖｙなどのサーバー側コード化言語で、ある程度書かれている。いくつかの実施形態において、ウェブアプリケーションは、Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｄ Ｑｕｅｒｙ Ｌａｎｇｕａｇｅ（ＳＱＬ）などのデータベース照会言語で、ある程度書かれる。ウェブアプリケーションは、ＩＢＭ（登録商標） Ｌｏｔｕｓ Ｄｏｍｉｎｏ（登録商標）などのエンタープライズ・サーバー製品を統合することができる。ウェブアプリケーションはメディアプレイヤー要素を含んでいてもよい。メディアプレイヤー要素は、非限定的な例として、Ａｄｏｂｅ（登録商標）Ｆｌａｓｈ（登録商標）、ＨＴＭＬ ５、Ａｐｐｌｅ（登録商標）ＱｕｉｃｋＴｉｍｅ（登録商標）、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ（登録商標）Ｓｉｌｖｅｒｌｉｇｈｔ（登録商標）、Ｊａｖａ（登録商標）、およびＵｎｉｔｙ（登録商標）を含む、多くの適切なマルチメディア技術の１つ以上を利用してもよい。

【０５５２】

モバイルアプリケーション

いくつかの実施形態では、コンピュータシステムは、モバイルアプリケーション用ソフトウェアを含む。モバイルアプリケーションは、製造時にモバイルデジタル処理装置に提供される。モバイルアプリケーションは、本明細書に記載されるコンピュータネットワークを介してモバイルデジタル処理装置に提供される。

【０５５３】

モバイルアプリケーションは、当該技術分野で知られているハードウェア、言語、および開発環境を使用して、当業者に知られている技術によって作成される。当業者は、モバイルアプリケーションが様々な言語で書かれてもよいことを認識する。適切なプログラミング言語としては、非限定的な例として、Ｃ、Ｃ＋＋、Ｃ＃、Ｆｅａｔｕｒｅｉｖｅ－Ｃ、Ｊａｖａ（商標）、Ｊａｖａｓｃｒｉｐｔ、Ｐａｓｃａｌ、Ｆｅａｔｕｒｅ Ｐａｓｃａｌ、Ｐｙｔｈｏｎ（商標）、Ｒｕｂｙ、ＶＢ．ＮＥＴ、ＷＭＬ、およびＣＳＳを含むかまたは含まないＸＨＴＭＬ／ＨＴＭＬ、あるいはこれらの組み合わせが挙げられる。

【０５５４】

適切なモバイルアプリケーション開発環境は様々なソースから利用可能である。市販で入手可能な開発環境としては、限定されないが、ＡｉｒｐｌａｙＳＤＫ、ａｌｃｈｅＭｏ、Ａｐｐｃｅｌｅｒａｔｏｒ（登録商標）、Ｃｅｌｓｉｕｓ、Ｂｅｄｒｏｃｋ、Ｆｌａｓｈ（登録商標）Ｌｉｔｅ、．ＮＥＴ Ｃｏｍｐａｃｔ Ｆｒａｍｅｗｏｒｋ、Ｒｈｏｍｏｂｉｌｅ、およびＷｏｒｋＬｉｇｈｔ Ｍｏｂｉｌｅ Ｐｌａｔｆｏｒｍが挙げられる。他の開発環境は、非限定的な例として、Ｌａｚａｒｕｓ、ＭｏｂｉＦｌｅｘ、ＭｏＳｙｎｃ

、およびＰｈｏｎｅｇａｐなど、無料で利用可能であり得る。また、モバイルデバイスのメーカーは、限定されないが、ｉＰｈｏｎｅ（登録商標）およびｉＰａｄ（登録商標）（ｉＯＳ）ＳＤＫ、Ａｎｄｒｏｉｄ（商標）ＳＤＫ、ＢｌａｃｋＢｅｒｒｙ（登録商標）ＳＤＫ、ＢＲＥＷ　ＳＤＫ、Ｐａｌｍ（登録商標）ＯＳ　ＳＤＫ、Ｓｙｍｂｉａｎ　ＳＤＫ、ｗｅｂＯＳ　ＳＤＫ、およびＷｉｎｄｏｗｓ（登録商標）Ｍｏｂｉｌｅ　ＳＤＫを含む、ソフトウェア開発キットを流通させている。

【０５５５】

当業者は、様々な商用フォーラムが、限定されないが、Ａｐｐｌｅ（登録商標）Ａｐｐ　Ｓｔｏｒｅ、Ａｎｄｒｏｉｄ（商標）Ｍａｒｋｅｔ、ＢｌａｃｋＢｅｒｒｙ（登録商標）Ａｐｐ　Ｗｏｒｌｄ、Ｐａｌｍ　ｄｅｖｉｃｅｓのＡｐｐ　Ｓｔｏｒｅ、ｗｅｂＯＳのＡｐｐ　Ｃａｔａｌｏｇ、ＭｏｂｉｌｅのＷｉｎｄｏｗｓ（登録商標）Ｍａｒｋｅｔｐｌａｃｅ、Ｎｏｋｉａ（登録商標）ｄｅｖｉｃｅｓのＯｖｉ　Ｓｔｏｒｅ、Ｓａｍｓｕｎｇ（登録商標）Ａｐｐｓ、およびＮｉｎｔｅｎｄｏ（登録商標）ＤＳｉ　Ｓｈｏｐを含む、モバイルアプリケーションの流通に利用可能であることを認識するだろう。

【０５５６】

スタンドアロンアプリケーション

いくつかの実施形態では、コンピュータシステムはスタンドアロンアプリケーションを含み、このスタンドアロンアプリケーションは、既存のプロセスに対するアドオン、例えば、プラグインではなく、独立したコンピュータープロセスとして実行され得る。当業者は、スタンドアロンアプリケーションが時々コンパイルされることを認識するであろう。いくつかの例では、コンパイラは、プログラミング言語で書かれたソースコードをアセンブリ言語または機械コードなどのバイナリ特徴コード（ｂｉｎａｒｙ　ｆｅａｔｕｒｅ　ｃｏｄｅ）に変換するコンピュータプログラムである。適切なコンパイルされたプログラミング言語としては、非限定的な例として、Ｃ、Ｃ＋＋、Ｆｅａｔｕｒｅｉｖｅ－Ｃ、ＣＯＢＯＬ、Ｄｅｌｐｈｉ、Ｅｉｆｆｅｌ、Ｊａｖａ（商標）、リスプ、Ｐｙｔｈｏｎ（商標）、Ｖｉｓｕａｌ　Ｂａｓｉｃ、およびＶＢ．ＮＥＴ、またはこれらの組み合わせが挙げられる。コンパイルはしばしば、実行可能なプログラムを作成するために少なくとも部分的に行なわれ得る。いくつかの例では、コンピュータプログラムは、１つ以上の実行可能なコンパイルされたアプリケーションを含んでいる。

【０５５７】

ウェブブラウザプラグイン

いくつかの実施形態では、コンピュータシステムは、ウェブブラウザプラグインを含むソフトウェアを含む。コンピューティングでは、プラグインは、いくつかの例では、より大きなソフトウェアアプリケーションに具体的な機能性を加える１つ以上のソフトウェアコンポーネントである。第三者の開発者が、アプリケーションを拡張する能力を作成し、容易に新しい特徴を加えるサポートを行い、およびアプリケーションのサイズを縮小することができるように、ソフトウェアアプリケーションのメーカーは、プラグインをサポートすることができる。プラグインは、サポートされている場合、ソフトウェアアプリケーションの機能性のカスタマイズを可能にする。例えば、プラグインは一般に、ビデオを再生し、対話機能を作成し、ウイルスをスキャンし、および特定のファイルタイプを表示するために、ウェブブラウザで使用される。当業者は、Ａｄｏｂｅ（登録商標）Ｆｌａｓｈ（登録商標）Ｐｌａｙｅｒ、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ（登録商標）Ｓｉｌｖｅｒｌｉｇｈｔ（登録商標）、およびＡｐｐｌｅ（登録商標）ＱｕｉｃｋＴｉｍｅ（登録商標）を含む、様々なウェブブラウザのプラグインに精通している。ツールバーは、１つ以上のウェブブラウザ拡張機能、アドイン、またはアドオンを含み得る。ツールバーは、１つ以上のエクスプローラバー、ツールバンド、またはデスクバンドを含み得る。

【０５５８】

本明細書で提供される開示に照らして、当業者は、非限定的な例として、Ｃ＋＋、Ｄｅｌｐｈｉ、Ｊａｖａ（商標）、ＰＨＰ、Ｐｙｔｈｏｎ（商標）、およびＶＢ．ＮＥＴ、またはそれらの組み合わせを含む、様々なプログラミング言語でのプラグインの開発を可能に

するいくつかのプラグインフレームワークが利用可能であることを認識するだろう。
【０５５９】
いくつかの実施形態では、ウェブブラウザ（インターネットブラウザとも呼ばれる）は、ワールドワイドウェブ上の情報資源を検索し、表示し、およびトラバースする（ｔｒａｖｅｒｓｉｎｇ）ための、ネットワーク接続したデジタル処理装置で使用するように設計された、ソフトウェアアプリケーションである。適切なウェブブラウザとしては、限定されないが、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ（登録商標）Ｉｎｔｅｒｎｅｔ Ｅｘｐｌｏｒｅｒ（登録商標）、Ｍｏｚｉｌｌａ（登録商標）Ｆｉｒｅｆｏｘ（登録商標）、Ｇｏｏｇｌｅ（登録商標）Ｃｈｒｏｍｅ、Ａｐｐｌｅ（登録商標）Ｓａｆａｒｉ（登録商標）、Ｏｐｅｒａ Ｓｏｆｔｗａｒｅ（登録商標）Ｏｐｅｒａ（登録商標）、およびＫＤＥ Ｋｏｎｑｕｅｒｏｒが挙げられる。ウェブブラウザは、いくつかの例では、モバイルウェブブラウザである。モバイルウェブブラウザ（マイクロブラウザ、ミニブラウザ、およびワイヤレスブラウザとも呼ばれる）は、非限定的な例として、ハンドヘルドコンピュータ、タブレットコンピュータ、ネットブックコンピュータ、サブノートブックコンピュータ、スマートフォン、ミュージックプレーヤー、携帯情報端末（ＰＤＡ）、およびハンドヘルドビデオゲームシステムを含む、モバイルデジタル処理装置上で使用するように設計され得る。適切なモバイルウェブブラウザとしては、非限定的な例として、Ｇｏｏｇｌｅ（登録商標）Ａｎｄｒｏｉｄ（登録商標）ブラウザ、ＲＩＭ ＢｌａｃｋＢｅｒｒｙ（登録商標）ブラウザ、Ａｐｐｌｅ（登録商標）Ｓａｆａｒｉ（登録商標）、Ｐａｌｍ（登録商標）Ｂｌａｚｅｒ、Ｐａｌｍ（登録商標）ＷｅｂＯＳ（登録商標）Ｂｒｏｗｓｅｒ、携帯用のＭｏｚｉｌｌａ（登録商標）Ｆｉｒｅｆｏｘ（登録商標）、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ（登録商標）Ｉｎｔｅｒｎｅｔ Ｅｘｐｌｏｒｅｒ（登録商標）Ｍｏｂｉｌｅ、Ａｍａｚｏｎ（登録商標）Ｋｉｎｄｌｅ（登録商標）Ｂａｓｉｃ Ｗｅｂ、Ｎｏｋｉａ（登録商標）ブラウザ、Ｏｐｅｒａ Ｓｏｆｔｗａｒｅ（登録商標）Ｏｐｅｒａ（登録商標）Ｍｏｂｉｌｅ、およびＳｏｎｙ（登録商標）ＰＳＰ（商標）ブラウザが挙げられる。
【０５６０】
ソフトウェアモジュール
本明細書で開示される媒体、方法、およびシステムは、１つ以上のソフトウェア、サーバ、およびデータベースモジュール、あるいはそれらの使用を含む。本明細書で提供される開示に照らして、ソフトウェアモジュールは、当該技術分野で知られているマシン、ソフトウェア、および言語を使用する、当業者に知られ得ている技術によって作成され得る。本明細書で開示されるソフトウェアモジュールは多数の方法で実装され得る。いくつかの実施形態では、ソフトウェアモジュールは、ファイル、コードのセクション、プログラミング特徴、プログラミング構造、またはそれらの組み合わせを含む。ソフトウェアモジュールは、複数のファイル、コードの複数のセクション、複数のプログラミング特徴、複数のプログラミング構造、またはそれらの組み合わせを含み得る。非限定的な例として、１つ以上のソフトウェアモジュールは、ウェブアプリケーション、モバイルアプリケーション、および／または、スタンドアロンアプリケーションを含む。ソフトウェアモジュールは、１つのコンピュータプログラムまたはアプリケーション内にあってもよい。ソフトウェアモジュールは、１つを超えるコンピュータプログラムまたはアプリケーション内にあってもよい。ソフトウェアモジュールは、１つのマシン上でホストされてもよい。ソフトウェアモジュールは、１つを超えるマシン上でホストされてもよい。ソフトウェアモジュールは、クラウドコンピューティングプラットフォーム上でホストされてもよい。ソフトウェアモジュールは、１つの場所において１つ以上のマシン上でホストされてもよい。ソフトウェアモジュールは、１つを超える場所において１つ以上のマシン上でホストされてもよい。
【０５６１】
データベース
本明細書で開示される媒体、方法、およびシステムは、１つ以上データベース、またはそれらの使用を含む。本明細書で提供される開示に照らして、当業者は、多くのデータベー

スが、地質断面図（ｇｅｏｌｏｇｉｃ　ｐｒｏｆｉｌｅ）、オペレータアクティビティ、対象の分割（ｄｉｖｉｓｉｏｎ　ｏｆ　ｉｎｔｅｒｅｓｔ）、および／またはロイヤリティ所有者の連絡先の情報を保存ならびに検索に適していることを認識するだろう。適切なデータベースとしては、非限定的な例として、リレーショナルデータベース、非リレーショナルデータベース、機能指向データベース、機能データベース、エンティティ関係モデルデータベース、連想データベース、およびＸＭＬデータベースが挙げられる。いくつかの実施形態では、データベースはインターネットベースである。いくつかの実施形態では、データベースはウェブベースである。いくつかの実施形態では、データベースはクラウドコンピューティングベースである。データベースは、１つ以上のローカルコンピュータ記憶装置に基づく場合がある。

【０５６２】

データ伝送

ＴＮＦＳＦ１５プロファイルを生成するための方法を含む、本明細書に記載される主題は、１つ以上の場所で１つ以上の施設において実施されるように構成される。施設の場所は国によって制限されず、任意の国あるいは領域を含む。いくつかの例では、１つ以上の工程が、方法の別の工程とは異なる国で実施される。いくつかの例では、試料を得るための１つ以上の工程は、生体試料における遺伝子型の存在または非存在を検出するための１つ以上の工程とは異なる国で実施される。いくつかの実施形態では、コンピュータシステムを含む１つ以上の方法工程は、本明細書で提供される方法の別の工程とは異なる国で実施される。いくつかの実施形態では、データの処理および分析は、本明細書に記載される方法の１つ以上の工程とは異なる国または場所で実施される。いくつかの実施形態では、１つ以上の物品、製品、またはデータは、分析またはさらなる分析のために、１つ以上の施設から１つ以上の異なる施設へと転送される。物品としては、限定されないが、対象から得られた１つ以上の構成成分、例えば、処理された細胞物質が挙げられる。処理された細胞物質としては、限定されないが、ＲＮＡから逆転写されたｃＤＮＡ、増幅されたＲＮＡ、増幅されたｃＤＮＡ、配列決定されたＤＮＡ、単離および／または精製されたＲＮＡを、単離および／または精製されたＤＮＡ、ならびに、単離および／または精製されたポリペプチドが挙げられる。データとしては、限定されないが、対象の階層化に関する情報、および本明細書で開示される方法によって生成された任意のデータが挙げられる。本明細書に記載された方法およびシステムのいくつかの実施形態では、分析が実施され、続くデータ伝送の工程は、分析の結果を伝達または伝送する。

【０５６３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される任意の方法の任意の工程が、コンピューター上でソフトウェアプログラムまたはソフトウェアモジュールによって実施される。追加のおよびさらなる実施形態では、本明細書に記載される任意の方法の任意の工程からのデータは、同じ国または異なる国にある施設間で伝送され、このデータには、特定の場所の１つの施設で実施された分析と、別の場所に、あるいは同じ国または異なる国の個体に直接送られるそのデータとが含まれる。追加のまたはさらなる実施形態では、本明細書に記載される任意の方法の任意の工程からのデータは、同じ国または異なる国内にある施設に伝送および／またはその施設から受信され、このことは、遺伝物質または処理された細胞物質などの入力されたデータの分析を特定の場所にある１つの施設で実施し、同じまたは異なる場所もしくは国において、診断、予後、治療（例えば、抗ＴＬ１Ａ治療）への応答性などに関連するデータなどの対応するデータを、別の場所に、あるいは個体に直接送信することを含む。

【０５６４】

コンピューターを利用するビジネス方法

本明細書に記載される方法は、１つ以上のコンピューターを利用する場合がある。コンピューターは、試料または顧客の追跡などの、顧客および生体試料の情報の管理、データベース管理、分子プロファイリングデータの分析、細胞学的データの分析、データの保存、ビリング、マーケティング、結果の報告、結果の保存、またはそれらの組み合わせのため

に使用され得る。コンピューターは、データ、結果、ビリング情報、マーケティング情報（例えば、人口統計）、顧客情報、または試料情報を表示するためのモニターあるいは他のユーザーインターフェースを含む場合がある。コンピューターは、データまたは情報の入力のための手段も含む場合がある。コンピューターは、処理装置、固定されているか取り外し可能な媒体、またはそれらの組み合わせを含む場合がある。コンピューターは、例えば、キーボードおよび／またはマウスを介してコンピューターに物理的に近接しているユーザによって、または、モデム、インターネット接続、電話接続、または有線通信あるいは無線通信の搬送波などの通信媒体を介して物理的コンピューターへのアクセスを必ずしも有していないユーザによって、アクセスされ得る。場合によっては、コンピューターは、情報をユーザからコンピューターへと、またはコンピューターからユーザへと中継するために、サーバあるいは他の通信装置に接続されてもよい。場合によっては、ユーザは、コンピューターから得られたデータまたは情報を、通信媒体を介して取り外し可能な媒体などの媒体に保存することができる。本方法に関するデータは、当事者による受信および／または検討のために、そのようなネットワークまたは接続を介して伝送され得ることが想定される。受信する当事者は、限定されないが、個体、医療従事者（例えば、医師）、または医療管理者であり得る。一実施形態では、コンピューター可読媒体は、エキソソームバイオシグネチャーなどの生体試料の分析の結果を送信するのに適した媒体を含む。媒体は、対象のエキソソームバイオシグネチャに関する結果を含む場合があり、そのような結果は本明細書に記載される方法を使用して得られる。

【０５６５】

ＴＮＦＳＦ１５プロファイルを含むレポートを得る実体は、在庫追跡、アッセイ結果の追跡、商品追跡、顧客管理、顧客サービス、ビリング、および販売の１つ上の目的で、生体試料の情報をデータベースに入力する場合がある。試料の情報としては、限定されないが、顧客名、固有の顧客識別番号、顧客に関連する医療従事者、示されたアッセイ、アッセイ結果、妥当性状態、示された妥当性試験、個体の病歴、予備的診断、推定診断、試料履歴、保険提供業者、医療提供業者、第三者の試験センター、またはデータベースへの保存に適した任意の情報が挙げられる。試料履歴としては、限定されないが、試料の年齢、試料のタイプ、取得方法、保存方法、または輸送方法が挙げられる。

【０５６６】

データベースは、顧客、医療従事者、保険提供業者、または他の第三者から入手可能であり得る。データベースへのアクセスは、コンピューターまたは電話などの電子通信の形態をとってもよい。データベースは、顧客サービス担当者、ビジネス担当者、コンサルタント、独立した試験センター、または医療従事者などの仲介者によってアクセスされてもよい。データベースへのアクセスまたはアッセイ結果などの試料の情報の有効性あるいは程度は、提供されたあるいは提供されることになっている製品またはサービスに対する料金の支払いに応じて変わる場合がある。データベースへのアクセスまたは試料の情報の程度は、患者または顧客の機密性に関して一般に認められている要件または法的条件に準拠するように制限される場合がある。

【０５６７】

ＩＩ．例示的な実施形態

例示的な実施例の中には以下のものがある：

１．対象からの試料を評価するためのコンピュータシステムであって、上記コンピュータシステムは、

ａ）中央コンピューティング環境と、

ｂ）前記中央コンピューティング環境に動作可能に接続された入力デバイスであって、ここで、前記入力デバイスは、上記生体試料の疾患状態と相関する遺伝子型の存在または非存在を受信するように構成される、入力デバイスと、

ｃ）前記中央コンピューティング環境によって実行された、訓練されたアルゴリズムであって、ここで、上記訓練されたアルゴリズムは、前記試料を、（ｉ）疾患の試料または正常な試料、および（ｉｉ）抗ＴＬ１Ａの治療に対する応答または非応答、の少なくとも１

つとして分類するために、遺伝子型の存在または非存在を使用するように構成される、訓練されたアルゴリズムと、
ｄ）前記中央コンピューティング環境に動作可能に接続された出力デバイスであって、ここで、前記出力デバイスは、ユーザーの分類に関する情報を提供するように構成される、出力デバイスと、を含む、
コンピュータシステム。
２．疾患状態は、炎症性、線維狭窄性、および線維性の疾患または疾病の少なくとも１つを含む、実施形態１に記載のコンピュータシステム。
３．疾患状態は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病（ＣＤ）、閉塞性ＣＤ、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、腸線維症、腸線維性狭窄、関節リウマチ、および原発性硬化性胆管炎からなる群から選択される、ＴＬ１Ａ媒介性疾患状態である、実施形態１または実施形態２に記載のコンピューターシステム。
４．試料は、全血、血漿、血清、または組織を含む、任意の前述の実施形態に記載のコンピュータシステム。
５．遺伝子型は、表１または表４から選択される少なくとも１つの多型と、それと連鎖不平衡（ＬＤ）にある多型と、それらの任意の組み合わせとを含む、任意の前述の実施形態に記載のコンピュータシステム。
６．遺伝子型は、非リファレンスアレルを含む少なくとも１つの多型を含む、任意の前述の実施形態に記載のコンピュータシステム。
７．遺伝子型は、表１または表４で提供される少なくとも２つの多型を含む、任意の前述の実施形態に記載のコンピュータシステム。
８．遺伝子型は、表１または表４で提供される少なくとも３つの多型を含む、任意の前述の実施形態に記載のコンピュータシステム。
９．ホモ接合性である遺伝子型をさらに含む、任意の前述の実施形態に記載のコンピュータシステム。
１０．ＬＤは、少なくとも０．８０、０．８５、０．９０、０．９５、または１．０のｒ２値によって定義される、実施形態５－９に記載のコンピュータシステム。
１１．遺伝子型は、最大で約１．０×１０－６、約１．０×１０－７、約１．０×１０－８、約１．０×１０－９、約１．０×１０－１０、約１．０×１０－２０、約１．０×１０－３０、約１．０×１０－４０、約１．０×１０－５０、約１．０×１０－６０、約１．０×１０－７０、約１．０×１０－８０、約１．０１×０－９０、または約１．０×１０－１００のＰ値により、対象が疾患状態を有するか、または発症するリスクに関連する、任意の前述の実施形態に記載のコンピュータシステム。
１２．前記出力デバイスは、前記分類に関する前記情報を要約するレポートを提供する、任意の前述の実施形態に記載のコンピュータシステム。
１３．前記レポートは、前記疾患状態の処置のための推奨を含む、任意の前述の実施形態に記載のコンピュータシステム。
１４．処置は、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤の投与を含む、実施形態１３に記載のコンピュータシステム。
１５．ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤は、抗体または抗原結合フラグメント、ペプチド、あるいは小分子を含む、実施形態１４に記載のコンピュータシステム。
１６．前記遺伝子型は、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、定量的逆転写ＰＣＲ（ｑＰＣＲ）、自動シーケンシング、遺伝子型アレイ、またはそれらの組み合わせを含むアッセイを用いて決定される、任意の前述の実施形態に記載のコンピュータシステム。
１７．対象からの試料を、（ｉ）疾患状態または非疾患状態、および（ｉｉ）抗ＴＬ１Ａの治療に対する応答または非応答の少なくとも１つとして分類するレポートを生成するための、１つ以上の結合剤を含む組成物の使用であって、ここで、上記１つ以上の結合剤は、表１で提供される多型、それらの補体、それらと連鎖不平衡にある多型、およびそれらの任意の組み合わせに対応する表１で提供されるリスクアレルに特異的に結合する、使用。

１８．レポートの生成は、
ａ）対象からの試料を提供する工程と、
ｂ）表１で提供される多型に対応するリスクアレルの存在を検出するために、対象からの試料を解析する工程と、
ｃ）工程（ｂ）の結果に基づいてレポートを生成する工程と、
ｄ）工程（ｂ）の結果に基づいて、前記対象がＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤による処置に対して陽性治療応答を示す可能性が高いかどうかを判定する工程と、をさらに含む、実施形態１７に記載の使用。
１９．疾患状態は、炎症性、線維狭窄性、および線維性の疾患または疾病の少なくとも１つを含む、実施形態１７または１８に記載の使用。
２０．疾患状態は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病（ＣＤ）、閉塞性ＣＤ、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、腸線維症、腸線維性狭窄、関節リウマチ、および原発性硬化性胆管炎からなる群から選択される、ＴＬ１Ａ媒介性疾患状態である、実施形態１７－１９に記載の使用。
２１．試料は、全血、血漿、血清、または組織を含む、実施形態１７－２０のいずれかに記載の使用。
２２．工程（ｂ）の表１で提供される多型に対応するリスクアレルの存在を検出するために対象からの試料を解析する工程は、ａ）配列番号：１－４１、または５７－５９のいずれか１つにおいて提供されるリスクアレルを含む少なくとも１０の連続する核酸塩基に特異的に結合する１つ以上の結合剤を、試料と接触させることと、ｂ）前記１つ以上の結合剤に試料が特異的に結合するかどうかを判定することであって、ここで、１つ以上の結合剤への試料の結合は、対象における多型の存在を示す、判定することと、を含む、実施形態１８に記載の使用。
２３．工程（ｂ）の表１で提供される多型に対応するリスクアレルの存在を検出するために対象からの試料を解析する工程は、試料のシーケンシングを含む、実施形態１８に記載の使用。
２４．工程（ｂ）の１つ以上の多型の存在を検出するために対象からの試料を解析する工程は、リスクアレルを含むＤＮＡの量を定量化することを含む、実施形態１８に記載の使用。
２５．定量化はＰＣＲを含む、実施形態２４に記載の使用。
２６．上記ＰＣＲはリアルタイムＰＣＲを含む、実施形態２５に記載の使用。
２７．定量化はハイブリダイゼーションを含む、実施形態２４に記載の使用。
２８．表１で提供される多型に対応するリスクアレルに特異的に結合する１つ以上の結合剤を含む組成物であって、ここで、上記１つ以上の結合剤は、試料を、（ｉ）疾患状態または非疾患状態、および（ｉｉ）抗ＴＬ１Ａの治療に対する応答または非応答の少なくとも１つとして分類するために選択される、組成物。
２９．上記１つ以上の結合剤はオリゴヌクレオチドを含む、実施形態２８に記載の組成物。
３０．上記オリゴヌクレオチドはＲＮＡまたはＤＮＡを含む、実施形態２９に記載の組成物。
３１．上記１つ以上の結合剤は、アプタマー、抗体、ペプチド核酸、またはピラノシルＲＮＡを含む、実施形態２９に記載の組成物。
３２．対象における炎症性、線維狭窄性、および線維性の疾患または疾病の少なくとも１つを検出するためのキットであって、上記キットは、ａ）配列番号：１－４１、または５７－５９のいずれか１つにおいて提供される少なくとも１０の連続する核酸分子（表１で提供される対応するリスクアレル、またはそれらの補体を含む）に特異的に結合する少なくとも１つの結合剤であって、ここで、上記少なくとも１つの結合剤は、（ｉ）疾患状態または非疾患状態、および（ｉｉ）抗ＴＬ１Ａの治療に対する応答または非応答の少なくとも１つを検出するように選択される、少なくとも１つの結合剤と、ｂ）対象からのＤＮＡ試料への前記少なくとも１つの結合剤の結合を検出するための試薬と、を含む、キット

。
３３．上記少なくとも１つの結合剤は、少なくとも１つのオリゴヌクレオチドを含む、実施形態３２に記載のキット。
３４．上記少なくとも１つの結合剤は、少なくとも１つのアプタマー、抗体、ペプチド核酸、またはピラノシルＲＮＡを含む、実施形態３２に記載のキット。
３５．上記少なくとも１つの結合剤は、検出可能な標識で標識される、実施形態３２－３４に記載のキット。
３６．上記少なくとも１つの結合剤は表面に固定される、実施形態３２－３５に記載のキット。
３７．試料を疾患状態の疾患または非疾患に分類するレポートを生成するためのシステムであって、上記システムは、
ａ）コンピュータシステムであって、
ｉ．少なくとも１つの多型、またはそれらの補体の存在に基づいて、ＤＮＡ試料の分子プロファイルを生成し、
ｉｉ．前記分子プロファイルに基づいて試料を分類するレポートを生成する、コンピュータシステムと、
ｂ）前記レポートを表示するコンピュータスクリーンと、を含む、
システム。
３８．少なくとも１つの多型の存在は前記ＤＮＡ試料のアッセイの結果に基づいており、その結果はデータベースに入力される、実施形態３７に記載のシステム。
３９．前記結果の入力部をさらに含む、実施形態３７－３８に記載のシステム。
４０．少なくとも１つの多型は表１から選択される、請求項３７－３９のシステム。
４１．少なくとも１つの多型は非リファレンスアレルを含む、請求項３７－４１のシステム。
４２．少なくとも１つの多型は２つの多型である、請求項４１に記載のシステム。
４３．少なくとも１つの多型は３つの多型である、請求項４１に記載のシステム。
４４．対象を処置するための、ＴＬ１Ａの阻害剤を含む組成物の使用であって、上記対象は、表１または表４で提供される多型を含む遺伝子型の保因者であることを条件とする、使用。
４５．ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤は抗ＴＬ１Ａの抗体である、実施形態４４に記載の使用。
４６．抗ＴＬ１Ａ抗体は表２Ｂから選択される、実施形態４５に記載の使用。
４７．抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２Ａで提供されるアミノ酸配列を含む、実施形態４５に記載の使用。
４８．抗ＴＬ１Ａ抗体は、表２Ｂから選択される参照抗体と同じヒトＴＬ１Ａの領域に結合する、実施形態４５に記載の使用。
４９．抗ＴＬ１Ａ抗体は、参照抗体としてのヒトＴＬ１Ａの同じ領域に結合し、上記参照抗体は、表２Ａで提供されるアミノ酸配列を含む、実施形態４５に記載の使用。
５０．抗ＴＬ１Ａ抗体は中和ＴＬ１Ａ抗体である、実施形態４５－４９に記載の使用。
５１．抗ＴＬ１Ａ抗体はＴＬ１Ａのアンタゴニストである、実施形態４５－４９に記載の使用。
５２．遺伝子型は、表２または表４で提供される少なくとも２つの多型を含む、実施形態４４－５１に記載の使用。
５３．遺伝子型は、表２または表４で提供される少なくとも３つの多型を含む、実施形態４４－５１に記載の使用。
５４．遺伝子型は、非リファレンスアレルを含む少なくとも１つの多型を含む、実施形態４４－５３の使用の方法。
５５．前記訓練されたアルゴリズムは、少なくともまたは約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％　９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、あるいは１００％の陽性的中率で、抗ＴＬ１Ａ

の治療に対する陽性治療応答として前記試料を分類するように構成される、実施形態１－１６に記載のコンピュータシステム。
５６．前記訓練されたアルゴリズムは、少なくともまたは約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％ ９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、あるいは１００％の特異性で、抗ＴＬ１Ａの治療に対する陽性治療応答として前記試料を分類するように構成される、実施形態１－１６に記載のコンピュータシステム。
５７．レポートは、少なくともまたは約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％ ９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、あるいは１００％の陽性的中率で、抗ＴＬ１Ａの治療に対する陽性治療応答として試料を分類する、実施形態１７－２７に記載の使用。
５８．レポートは、少なくともまたは約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％ ９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、あるいは１００％の特異性で、抗ＴＬ１Ａの治療に対する陽性治療応答として試料を分類する、実施形態１７－２７に記載の使用。
５９．レポートは、前記分子プロファイルに基づいて、少なくともまたは約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％ ９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、あるいは１００％の陽性的中率で、抗ＴＬ１Ａの治療による処置の治療応答に対して陽性として試料を分類する、実施形態３７－４３に記載のシステム。
６０．レポートは、前記分子プロファイルに基づいて、少なくともまたは約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％ ９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、あるいは１００％の特異性で、抗ＴＬ１Ａの治療による処置の治療応答に対して陽性として試料を分類する、実施形態３７－４３に記載のシステム。
【０５６８】
定義
他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語、表記法、およびその他の技術用語および科学用語または専門用語は、請求される主題が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。場合によっては、一般に理解されている意味を持つ用語は、明確にするため、および／またはすぐに参照できるように本明細書で定義され、本明細書にそのような定義を含めることは、当技術分野で一般に理解されているものに対して実質的な違いを表すと必ずしも解釈されるべきではない。
【０５６９】
本出願の全体にわたって、様々な実施形態が範囲形式（ｒａｎｇｅ ｆｏｒｍａｔ）で提示され得る。範囲形式の記載は単に利便性と簡潔さのためのものであり、本開示の範囲に対する確固たる限定として解釈されるべきでないことを理解されたい。したがって、範囲の記載は、すべての可能な部分範囲、ならびにその範囲内の個々の数値を具体的に開示したものであると考慮されなければならない。例えば、１～６などの範囲の記載は、１～３、１～４、１～５、２～４、２～６、３～６といった、具体的に開示されたサブ範囲、同様に、例えば１、２、３、４、５、および６といった範囲内にある個々の数字を有するものとして考慮されなければならない。これは、範囲の広さにかかわらず適用される。
【０５７０】
本明細書および特許請求の範囲で使用されるように、「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈が他のことを明確に示していない限り、複数の参照を含む。例えば、「試料」との用語は複数の試料を含み、その混合物も含む。
【０５７１】
「判定する」、「測定する」、「評価する（ｅｖａｌｕａｔｉｎｇ）」、「評価する（ａｓｓｅｓｓｉｎｇ）」、「解析する」、および「分析する」との用語は、測定の形態を言及するために、本明細書でしばしば交換可能に使用される。上記用語は、要素が存在する

かどうかを判定すること（例えば、検出）を含んでいる。このような用語は、定量的、質的、または定量的かつ質的な判定を含み得る。評価は相対的または絶対的な場合がある。「～の存在を検出すること」は、文脈に応じて、ある物の存在または非存在を判定することに加えて、その物の量を判定することを含み得る。

【０５７２】

「インビボ」との用語は、対象の身体で生じる事象を説明するために使用される。

【０５７３】

「エクスビボ」との用語は、対象の身体の外部で生じる事象を説明するために使用される。「エクスビボ」アッセイは、対象に対して行なわれない。むしろ、これは対象とは別の試料で行われる。試料に対して行われる「エクスビボ」アッセイの例は、「インビトロ」アッセイである。

【０５７４】

「インビトロ」との用語は、物質が得られる生物学的供給源から実験用試薬を分離するように、実験用試薬を保持するための容器内で生じる事象を説明するために使用される。インビトロのアッセイは、生きているまたは死んでいる細胞が利用される、細胞ベースのアッセイを包含し得る。インビトロのアッセイはまた、無傷の細胞が利用されない無細胞のアッセイを包含し得る。

【０５７５】

本明細書で使用される場合、用語「約」が付く数字は、その数字のプラスまたはマイナス１０％の数字を指す。用語「約」の付く範囲は、最低値のマイナス１０％と最大値のプラス１０％の範囲を指す。

【０５７６】

本明細書で使用される場合、「相同する」、「相同性」、または「パーセント相同性」との用語は、参照配列と比較してアミノ酸配列または核酸配列を記載するために本明細書で使用される場合、Ｋａｒｌｉｎ ａｎｄ Ａｌｔｓｃｈｕｌ（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：２２６４－２２６８，１９９０，ｍｏｄｉｆｉｅｄ ａｓ ｉｎ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：５８７３－５８７７，１９９３）によって説明される式を用いて決定され得る。こうした式は、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．（Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．１９９０ Ｏｃｔ ５；２１５（３）：４０３－１０；Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１９９７ Ｓｅｐ １；２５（１７）：３３８９－４０２）のＢＬＡＳＴ（ｂａｓｉｃ ｌｏｃａｌ ａｌｉｇｎｍｅｎｔ ｓｅａｒｃｈ ｔｏｏｌ）プログラムに組み入れられる。配列のパーセント相同性は、この出願の出願日時点での、ＢＬＡＳＴの最新バージョンを使用して決定され得る。配列のパーセント同一性は、この出願の出願日時点での、ＢＬＡＳＴの最新バージョンを使用して決定され得る。

【０５７７】

「増加した」または「増加する」との用語は、一般的に、統計的に有意な量の増加を意味するように本明細書で使用される。いくつかの実施形態では、「増加した」または「増加する」との用語は、参照レベルと比較して少なくとも１０％の増加、例えば、参照レベル、標準、もしくは対照と比較して、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、または少なくとも約３０％、または少なくとも約４０％、または少なくとも約５０％、または少なくとも約６０％、または少なくとも約７０％、または少なくとも約８０％、または少なくとも約９０％の増加、あるいは最大１００％の増加、もしくは１０～１００％の間の任意の増加を意味する。「増加する」の他の実施例は、基準レベルと比較して、少なくとも２倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも５０倍、少なくとも１００倍、少なくとも１０００倍、またはそれ以上の増加を含む。増加は、絶対量（例えば、タンパク質発現のレベル）、または生産率（例えば、２つの時点間のタンパク質発現率）である場合がある。

【０５７８】

「減少した」または「減少する」との用語は、本明細書では全体として、統計的に有意な

量の減少を意味するために使用される。いくつかの実施形態では、「減少した」または「減少する」との用語は、参照レベルと比較して、少なくとも１０％の減少、例えば、参照レベルと比較して、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％の減少、あるいは最大１００％の減少（例えば、参照レベルと比較して、存在しないレベルまたは検出不可能なレベル）、もしくは１０～１００％の間の任意の減少を意味する。マーカーまたは症状の文脈では、これらの用語は、そのようなレベルにおける統計的に有意な減少を意味する。この減少は、例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、またはそれ以上であってもよく、好ましくは、所与の疾患に罹患していない個体に対する正常な範囲内で容認されるレベルまで低下する。

【０５７９】

「対象」との用語は哺乳動物を含む。哺乳動物の非限定的な例としては、哺乳動物クラスの任意のメンバー：ヒト、チンパンジーなどの非ヒト霊長類、および他の類人猿ならびにサル種；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物；ラット、マウス、およびモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物が挙げられる。一態様では、哺乳動物はヒトである。本明細書で使用される場合、「動物」との用語は、ヒトおよび非ヒト動物を含む。一実施形態では、「非ヒト動物」は、哺乳動物、例えば、ラットまたはマウスなどのげっ歯類である。いくつかの例では、ヒト対象は「患者」であり、「患者」は、本明細書で使用される場合、本明細書で開示される疾患または疾病と診断され得る対象を指す。

【０５８０】

本明細書で使用されるように、「遺伝子」との用語は、随意にプロモーター、オペレーター、ターミネーターなどの関連制御領域と共に、個々のタンパク質またはＲＮＡをコードする核酸のセグメント（「コード配列」あるいは「コード領域」とも呼ばれる）を指し、そのセグメントは、コード配列の上流または下流に位置していてもよい。本明細書で言及される「遺伝子座」は、遺伝子内の特定の位置である。

【０５８１】

本明細書で開示される「遺伝子型」との用語は、個体のゲノム内のポリヌクレオチド配列の化学組成を指す。いくつかの実施形態では、遺伝子型は、一塩基多型（ＳＮＰ）または／およびインデル（ポリヌクレオチド配列内の核酸塩基の挿入または欠失）を含む。いくつかの実施形態では、特定のＳＮＰまたはインデルの遺伝子型はヘテロ接合である。いくつかの実施形態では、特定のＳＮＰまたはインデルの遺伝子型はホモ接合である。

【０５８２】

本明細書で使用される「多型」は、参照集団の核酸配列と比較した、核酸配列における異常（例えば、突然変異）、または該核酸配列の異常（例えば、挿入／欠失）を指す。いくつかの実施形態では、多型は参照集団において一般的である。いくつかの実施形態では、多型は参照集団において稀である。いくつかの実施形態では、多型は一塩基多型である。

【０５８３】

本明細書で開示される「一塩基多型」またはＳＮＰとの用語は、ポリヌクレオチド配列内の単一のヌクレオチドの変形を指す。この用語は、所与の集団中のＳＮＰの頻度に対して制限をかけるものとは解釈されるべきでない。ＳＮＰの変形は複数の異なる形態を有していてもよい。ＳＮＰの単一形態は「アレル」と呼ばれる。ＳＮＰは、モノアレル、ビアレル、トリアレル、またはテトラアレルであってもよい。ＳＮＰは、「リスクアレル」、「保護アレル（ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　ａｌｌｅｌｅ）」、またはそのいずれかを含んでもよい。例として、基準ポリヌクレオチド配列読み取り５’～３’はＴＴＡＣＧである。（５’－ＴＴＡＣＧ－３’の）アレル位置３のＳＮＰは、リファレンスアレル「Ａ」から非リファレンスアレル「Ｃ」への置換を含む。ＳＮＰの「Ｃ」アレルが、表現型形質が発現する可能性の増加と関連する場合、そのアレルは「リスク」アレルと考えられる。しかし、同じＳＮＰはさらに、位置３での「Ａ」アレルから「Ｔ」アレルへの置換を含む場合がある

。ＳＮＰの「Ｔ」アレルが、表現型形質が発現する可能性の減少と関連する場合、そのアレルは「保護」アレルと考えられる。ＳＮＰは所与の集団の少なくとも１％において観察される場合がある。いくつかの実施形態では、ＳＮＰは「ｒｓ」数字により表され、この数字は、本特許出願の出願日時点でｄｂＳＮＰバイオインフォマティクスデータベースに提出された１つ以上のＳＮＰの基準クラスターのアクセッションを指し、５’～３’の核酸塩基の合計数を含む配列内に含まれている。いくつかの実施形態では、ＳＮＰは、ｄｂＳＮＰ配列内のＳＮＰ（核酸塩基）の位置によってさらに定義される場合があり、その位置は常に、配列の５’長さに１を加えたものを基準にしている。いくつかの実施形態では、ＳＮＰは、基準ゲノム中のゲノム位置、およびアレル変化として定義される（例えば、基準ヒトゲノムビルド３７中の「Ｇ」アレルから「Ａ」アレルまでの位置２３４，１２３，５６７における染色体７）。いくつかの実施形態では、ＳＮＶは、本明細書で開示される配列中の［括弧］または「Ｎ」で同定されたゲノム位置として定義される。

【０５８４】

本明細書で開示される「インデル」との用語は、ポリヌクレオチド配列内の核酸塩基の挿入または欠失を指す。インデルは、モノアレル、ビアレル、トリアレル、またはテトラアレルであってもよい。インデルは、表現型形質に対して「リスク」、「保護」、またはそのどちらかであってもよい。いくつかの実施形態では、インデルは「ｒｓ」数字によって表され、この数字は、本特許出願の出願日時点でｄｂＳＮＰバイオインフォマティクスデータベースに提出された１つ以上のインデルの基準クラスターのアクセッションを指し、５’～３’の核酸塩基の合計数を含む配列内に含まれている。いくつかの実施形態では、インデルは、ｄｂＳＮＰ配列内の挿入／欠失の位置によってさらに定義される場合があり、その位置は常に、配列の５’長さに１を加えたものを基準にしている。いくつかの実施形態では、インデルは、基準ゲノム中のゲノム位置およびアレル変化として定義される。いくつかの実施形態では、インデルは、本明細書で開示される配列中の［括弧］または「Ｎ」で同定されたゲノム位置として定義される。

【０５８５】

本明細書で使用される「ハプロタイプ」は、１つ以上の遺伝子型の群を含み、この遺伝子型は、基準集団中で共に遺伝性の傾向がある。いくつかの実施形態では、ハプロタイプは、特定の多型、またはその多型と連鎖不平衡（ＬＤ）にある別の多型を含む。

【０５８６】

本明細書で使用されるように、「連鎖不平衡」または「ＬＤ」は、所与の集団中の異なる遺伝子座におけるアレルまたはインデルのランダムではない関連性を指す。ＬＤは、集団中で観察されたアレルまたはインデルの頻度と期待されたアレルまたはインデルの頻度の間の差に対応するＤ’値によって定義される場合があり（Ｄ＝Ｐａｂ－ＰａＰｂ）、これは、Ｄの理論上の最大値によって調節される。ＬＤは、観察された、および集団中の観察されたリスク頻度の単位と期待されたリスク頻度の単位との間の差に対応するr^2値によって定義される場合があり（Ｄ＝Ｐａｂ－ＰａＰｂ）、これは、異なる遺伝子座の個別の頻度によって調製される。いくつかの実施形態では、Ｄ’は少なくとも０．２０を含む。いくつかの実施形態では、r^2は少なくとも０．７０を含む。

【０５８７】

本明細書で使用される場合、「医学的に難治性」または「難治性」との用語は、疾患の寛解を誘導するための標準的な処置の失敗を指す。いくつかの実施形態では、この疾患は、本明細書で開示される炎症性疾患を含む。難治性の炎症性疾患の非限定的な例としては、難治性のクローン病、および難治性の潰瘍性大腸炎（例えば、ｍｒＵＣ）が挙げられる。標準的な処置の非限定的な例としては、グルココルチコステロイド、抗ＴＮＦ治療、抗－ａ４－ｂ７治療（ベドリズマブ）、抗ＩＬ１２ｐ４０治療（ウステキヌマブ）、サリドマイド、およびサイトキシンが挙げられる。

【０５８８】

「処置」、「処置する」、および「処置」との用語は、明細書において使用される場合、障害、疾患、または疾病、あるいは、障害、疾患、または疾病に関連する症状の１つ以上

を緩和または阻害すること、もしくは、障害、疾患、または疾病それ自体の原因を緩和または根絶することを指す。望ましい治療効果としては、疾患の発生または再発の予防、症状の緩和、疾患の直接または間接的な病理学的結果の減少、転移の予防、疾患進行の速度の低下、病状の改善または緩和、および予後の寛解または改善が挙げられ得る。

【０５８９】

「治療上有効な量（ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃａｌｌｙ　ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ　ａｍｏｕｎｔ）」との用語は、投与されたときに、障害、疾患、またはその疾患の状態の１以上の症状の進行を防ぐか、あるいはある程度まで緩和するのに十分な化合物の量、もしくは、研究者、獣医、医師、または臨床医によって求められている、細胞、組織、系、動物、またはヒトの生物学的反応または医学的反応を誘発するのに十分な化合物の量を指す。

【０５９０】

「薬学的に許容可能な担体」、「薬学的に許容可能な賦形剤」、「生理学的に許容可能な担体」、または「生理学的に許容可能な賦形剤」との用語は、液体あるいは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶剤、または封入材料などの、薬学的に許容可能な材料、組成物、またはビヒクルを指す。化合物は、医薬製剤の他の成分と適合している意味で「薬学的に許容可能」であり得る。化合物はさらに、合理的なベネフィット・リスク比と比例して、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または他の問題あるいは合併症がないヒトおよび動物の組織または器官に接して使用するのに適している場合がある。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ　Ｅｄｉｔｉｏｎ；Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ，２００５；Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，５ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ；Ｒｏｗｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｄｓ．，Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐｒｅｓｓ　ａｎｄ　ｔｈｅ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ：２００５；ａｎｄ　Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ａｄｄｉｔｉｖｅｓ，３ｒｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎ；Ａｓｈ　ａｎｄ　Ａｓｈ　Ｅｄｓ．，Ｇｏｗｅｒ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ：２００７；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐｒｅｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ　ａｎｄ　Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ，Ｇｉｂｓｏｎ　Ｅｄ．，ＣＲＣ　Ｐｒｅｓｓ　ＬＬＣ：Ｂｏｃａ　Ｒａｔｏｎ，ＦＬ，２００４）を参照されたい。

【０５９１】

「医薬組成物」との用語は、本明細書で開示される化合物と、希釈剤または担体などの他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、生物体への化合物の投与を容易にすることができる。当該技術分野には化合物投与の複数の技術が存在しており、限定されないが、経口投与、注射投与、エアロゾル投与、非経口投与、および局所投与が挙げられる。

【０５９２】

本明細書で使用される「炎症性腸疾患」または「ＩＢＤ」との用語は、胃腸管の胃腸障害を指す。ＩＢＤの非限定的な例としては、クローン病（ＣＤ）、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、分類不能型大腸炎（ＩＣ）、顕微鏡的大腸炎、転換大腸炎、ベーチェット病、およびＩＢＤの他の不確定な形態が挙げられる。いくつかの例では、ＩＢＤは、線維症、線維性狭窄症、狭窄性および／または穿通性の疾患、閉塞性疾患、難治性の疾患（例えば、ｍｒＵＣ、難治性ＣＤ）、肛門周囲のＣＤ、あるいはＩＢＤの他の複雑な形態を含む。

【０５９３】

「試料」の非限定的な例としては、核酸および／またはタンパク質を得ることができる任意の材料が挙げられる。非限定的な例として、試料としては、全血、末梢血、血漿、血清、唾液、粘液、尿、精液、リンパ液、糞の抽出物、頬の採取物（ｃｈｅｅｋ　ｓｗａｂ）、細胞、または、外科的生検あるいは外科的切除を介して得られた組織を含むがこれに限定されない他の体液もしくは組織が挙げられる。様々な実施形態では、試料は、大腸および／または小腸の組織を含む。様々な実施形態では、大腸試料は、盲腸、結腸（上行結腸、横行結腸、下行結腸、およびＳ状結腸）、直腸、および／または肛門管を含む。いくつ

かの実施形態では、小腸試料は、十二指腸、空腸、および／または回腸を含む。代替的に、試料は、主要な患者由来の細胞株、保存された試料の形態の記録保存された（ａｒｃｈｉｖｅｄ）患者試料、または新鮮な凍結試料を介して得ることができる。

【０５９４】

「バイオマーカー」との用語は、対象中の測定可能な物質を含み、その存在、レベル、または活性は、現象（例えば、表現型の発現または活性；疾患、疾病、疾患または疾病の亜臨床的表現型、感染症、あるいは環境刺激）を示す。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、遺伝子、遺伝子発現産物（例えば、ＲＮＡあるいはタンパク質）、または細胞型（例えば、免疫細胞）を含む。

【０５９５】

本明細書で使用される場合、「血清学マーカー」との用語は、対象の血清中で検出可能な、対象における抗原反応を表すある種のバイオマーカーを指す。いくつかの実施形態では、血清学は、様々な真菌抗原に対する抗体を含む。血清学マーカーの非限定的な例としては、抗Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ抗体（ＡＳＣＡ）、抗好中球細胞質抗体（ＡＮＣＡ）、Ｅ．ｃｏｌｉ外膜ポリンタンパク質Ｃ（ＯｍｐＣ）、抗Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ　ｒｅｓｔｒｉｃｔａ抗体、抗Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ　ｐａｃｈｙｄｅｒｍａｔｉｓ抗体、抗Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ　ｆｕｒｆｕｒ抗体、抗Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ　ｇｌｏｂａｓａ抗体、抗Ｃｌａｄｏｓｐｏｒｉｕｍ　ａｌｂｉｃａｎｓ抗体、抗ラミナリビオース抗体（ＡＬＣＡ）、抗キトビオシド抗体（ＡＣＣＡ）、抗ラミナリン抗体、抗キチン抗体、ｐＡＮＣＡ抗体、抗Ｉ２抗体、および抗Ｃｂｉｒ１フラジェリン抗体が挙げられる。

【０５９６】

本明細書で使用される用語「マイクロバイオーム」とその変形は、対象の胃腸管を整える細菌、菌類、原生生物、およびウイルスの集団および相互作用を説明する。ＩＢＤに苦しむ対象は、健康な対象に比べてマイクロバイオームの存在、非存在、過剰、減少、またはそれらの組み合わせを有する場合がある。

【０５９７】

本明細書で使用されるように、「非応答」または「応答の消失」との用語は、対象または患者が標準的な処置（例えば、抗ＴＮＦ治療）の誘導に応答しないか、あるいは治療の成功した誘導後に標準的な処置に対する応答の消失を経験する現象を指す。標準的な処置の誘導は、治療薬の１、２、３、４、または５の用量を含むことができる。治療の「成功した誘導」は、治療により得られる初期の治療応答または利益であり得る。反応の消失は、治療の成功した誘導後に発赤に合致する症状の再発を特徴とする場合がある。

【０５９８】

本明細書に使用される段落の見出しは、組織化するためのものに過ぎず、記載される主題を限定するものと解釈されてはならない。

【実施例】

【０５９９】

以下の実施例は例証目的のためだけに含まれており、本明細書の範囲を限定することは意図されていない。

【０６００】

実施例１：遺伝子型の同定の概要

腫瘍壊死因子（リガンド）スーパーファミリー、メンバー１５（ＴＮＦＳＦ１５）は、ゲノムワイド関連解析（ＧＷＡＳ）（例えば、症例対対照）によって、クローン病（ＣＤ）を含む炎症性腸疾患（ＩＢＤ）に有意に関連すると決定されている。加えて、ＴＬ１Ａ（例えば、ＲＮＡおよびタンパク質）のレベルの増加は、ＣＤを含むＩＢＤに関連する。したがって、ＴＮＦＳＦ１５（ＴＬ１Ａ）の発現または活性を標的とする治療戦略は、ＩＢＤの処置のための有望なアプローチを提供する。多型の同定が本明細書で開示され、多型は、ＣＤを含むＩＢＤ患者のＴＮＦＳＦ１５（ＴＬ１Ａ）発現の増加と関連し、したがって、機械学習アプローチを使用して、そのＴＮＦＳＦ１５（ＴＬ１Ａ）発現の増加を予測

する。
【０６０１】
ＴＮＦＳＦ１５（ＴＬ１Ａ）増加のリスクがある個体を同定するのに適応したポリジェニックリスクスコア（ＰＲＳ）を、Ｃｅｄａｒｓ－Ｓｉｎａｉ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｅｎｔｅｒで募集されたＣＤ患者のコホートに適用した。機械学習アルゴリズム（例えば、ＸＧＢｏｏｓｔ）を使用して、増加したＴＮＦＳＦ１５（ＴＬ１Ａ）の発現または活性と関連する多型の組み合わせを同定した。結果として得られる４１の多型、および多型の可能性のある組み合わせは、機械学習アルゴリズムの訓練の複数の反復を介した最適な予測精度を有し、これにより、従来のＧＷＡＳ方法論では達成することができない、多型相互作用（例えば、非線形の相互作用を含む）の大規模な組み合わせを効率的に解析することが可能となった。結果として得られる多型は、ＩＢＤと診断される可能性があるまたは可能性がない対象を選択するのに有用であり、対象は、ＴＮＦＳＦ１５（ＴＬ１Ａ）を標的とする治療薬（例えば、中和抗ＴＬ１Ａ抗体）に対する治療応答を示す場合がある。
【０６０２】
実施例２：ＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳの算出
（例えば、ＴＬ１Ａ媒介性炎症性の経路に関与する）目的の同義遺伝子内の多型に基づくポリジェニックリスクスコア（ＰＲＳ）、およびそれぞれの基準集団におけるそれらの関連する重みを算出した。ＰＲＳは、本明細書では「ＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳ」と呼ばれる。目的の遺伝子の転写の開始部位と停止位置からの定義された距離（例えば、２５０キロベース上流および下流）に基づいて、多型を複数のＧＷＡＳから選択した。各ＧＷＡＳにより、多型の総スコアへの寄与について個別の重みが定義された。使用されるＧＷＡＳとしては、限定されないが、Ｊｏｓｔｉｎｓ ｅｔ ａｌ．，２０１２．Ｎａｔｕｒｅ．４９１：１１９－１２４，Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．，２０１５．Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．４７：９７９－９８６，Ｅｌｌｉｎｇｈａｕｓ ｅｔ ａｌ．，２０１６．Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．４８：５１０－５１８，Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．，２０１７．Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．４９：２５６－２６１、およびｄｅ Ｌａｎｇｅ ｅｔ ａｌ．，２０１７．Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．４８：２５６－２６１が挙げられる。
【０６０３】
ＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳ内に多型を含むことの関連性を確認するために、（ｉ）シス－ＱＴＬのエビデンス（ＳＮＰが組織中の標的遺伝子発現に直接関連する）、および（ｉｉ）感度分析（選択された多型をＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳから取り出し、疾患感受性および亜臨床的な表現型に対する回帰分析を実行し、したがって、疾患リスクに関連する多型が強調される）によって、多型を照合確認した。場合によっては、多型を感度分析に供し、他の場合では、多型を感度分析に供することをしなかった。例えば、場合によっては、経路ＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳ（例えば、遺伝子座内にｅＱＴＬも同義遺伝子もない）との疑わしい関連性がある多型のみを、感度分析に供した。
【０６０４】
クローン病（ＣＤ）患者を募集した。各患者の診断は、標準の内視鏡的、組織学的、およびＸ線写撮影的な特徴に基づくものであった。登録時点で患者から血液試料を採取した。採取したすべての試料に対して、製造者のプロトコルに従って、Ｉｍｍｕｎｏｃｈｉｐ（ＩＣＨＩＰ）を使用して遺伝子型同定を実施した。
【０６０５】
この実施例２で選択される、定義された多型のセットに基づいて、実施例１からのＣｅｄａｒｓ－ＳｉｎａｉのＣＤコホート内の白人患者について、ＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳを算出し、それを表４に示す。ＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳの例示的な算出は、Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，２０１８．Ｉｎｆｌａｍｍ Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓ．１２；２４（１１）：２４１３－２４２２において概説される。ＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳは、この実施例２で記載される遺伝子について、各遺伝子座において各患者（Ｃｅｄａｒｓ－ＳｉｎａｉのＣＤコホート中の）によって保有されるリスクアレル数（０、１、または２）の加重和を、モデルに使用した遺伝子変異体の総数で割った数として算出する。基準群に属する各個体について同じ

算出を行い、それによって、生のスコアの範囲（観察範囲）を生成する。結果として生じるＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳは、各患者のスコアを、参照群で観察された観察範囲と比較することによって生成される。

【０６０６】

【表６】

表 4. *TNFSF15* ポリジェニックリスクスコア(PRS) 多型

rsID	Illumina_id	マイナーアレル	マイナーアレル頻度	メジャーアレル	染色体	遺伝子	Seq ID No.
rs11221332	imm_11_127886184	A	0.232475	G	chr11	ETS1	41
rs7134599	imm_12_66786342	A	0.381954	G	chr12	IFNG	42
rs6062496	imm_20_61799543	G	0.406514	A	chr20	TNFRSF6B	43
rs4246905	imm_9_116593070	A	0.270925	G	chr9	TNFSF15	8
rs7468800	imm_9_116631826	A	0.124622	C	chr9	TNFSF15;TNFSF8	44
rs1569328	rs1569328	A	0.14869	G	chr14	U2;FOS	45
rs2284553	rs2284553	A	0.386244	G	chr21	IFNGR2	46
rs6062504	rs6062504	A	0.27128	G	chr20	ZGPAT	47
rs7556897	rs7556897	G	0.334936	A	chr2	SLC19A3;CCL20	48

【０６０７】

実施例３：ＴＮＦＳＦ１５のポリジェニックリスクスコアに基づいて二項分類器で訓練したＸＧＢｏｏｓｔ機械学習アルゴリズム

ＣＤ試料のためのＸＧＢｏｏｓｔ機械学習プラットフォームで使用する二項分類器は、ＣＤコホート全体のＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳスコア（実施例２で算出された）の分布に基づいて作成した。この例では、それらのＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳがＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳＣＤ分布の≦２５パーセンタイルである場合、ＣＤコホートからの患者試料を０として分類した。それらのＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳがＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳ　ＣＤ分布の≧７５パーセンタイルである場合、患者試料を１として分類した。

【０６０８】

ＴＮＦＳＦ１５　ＳＮＰの初期の分類器が確立されると、ＸＧＢｏｏｓｔアルゴリズムを多型のために最適化して、候補多型の初期リストを生成するために実施した。ＸＧＢｏｏｓｔは、勾配ブースティング決定木において定着し（ｒｏｏｔｅｄ）、ラッソ回帰法およびリッジ回帰法とは対照的に、複雑な非線形の相互作用特徴を、非相加的形態の予測モデルへと組み込む。典型的な最適化および実行の手順は、Ｂｅｈｒａｖａｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｓｃｉ　Ｒｅｐ．　２０１８；８：１３１４９において提供される。５分割交差検証の合計１０の反復を使用して、候補多型の初期リストを得た。サポートベクターマシン（ＳＶＭ）とともに、Ｂｅｈｒａｖａｎらにおいて概説されるような適応性のある反復検索手順を使用して、これらの多型をさらにフィルタリング／最適化することで、結果としてＳＮＰの最終リストが得られ、このＳＮＰの最終リストは、ＴＮＦＳＦ１５　ＰＲＳの二項分

類器の高い予測精度（＞を９０％）を有していた。
【０６０９】
実施例４：ＴＮＦＳＦ１５タンパク質発現に基づいて二項分類器で訓練したＸＧＢｏｏｓｔ機械学習アルゴリズム
クローン病（ＣＤ）患者を募集した。各患者の診断は、標準の内視鏡的、組織学的、およびＸ線写撮影的な特徴に基づくものであった。血液試料を患者から採取した。標準的なハイブリダイゼーション条件下で、Ｉｌｌｕｍｉｎａ ＩｍｍｕｎｏＡｒｒａｙまたはポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）のいずれかによって、すべての患者の遺伝子型を同定した。末梢血単核球（ＰＢＭＣ）を血液試料から単離した。免疫複合体を用いてＰＭＢＣをインビトロで刺激した。６、１８、２４、および７２時間で、刺激していない試料と刺激した試料から上清を採取した。プレートベースのＥＬＩＳＡおよびモノクローナル抗体を使用して、すべての時点で、上清中の可溶性ＴＬ１Ａタンパク質を定量化した。
【０６１０】
試料のためのＸＧＢｏｏｓｔ機械学習プラットフォームで使用する二項分類器は、６時間でのＴＬ１Ａタンパク質発現レベルを使用して導き出した。６時間での分類器は、その時点でのＴＬ１Ａタンパク質発現の絶対レベルを反映する。追加の二項分類器は、６、１８、２４および７２時間の時点にわたるＴＮＦＳＦ１５タンパク質発現に基づいて、試料のクラスタリングの結果（ｋ＝２およびｋ＝３群）を使用して導き出した。時点（例えば、６、１８、２４、および７２）の組み合わせの分類器は、時点間のＴＬ１Ａの生産率を反映する。クラスタリングは、Ｇｏｌｕｍｂｅａｎｕら（Ｃｌｕｓｔｅｒｉｎｇ ｔｉｍｅ ｓｅｒｉｅｓ ｇｅｎｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｄａｔａ ｗｉｔｈ ＴＭｉｘＣｌｕｓｔ ２０１８）に記載されるＴＭｉｘＣｌｕｓｔ Ｂｉｏｃｏｎｄｕｃｔｏｒパッケージを使用して実行した。１セットの予測的なＳＮＰを、３つの分類器の３つのＸＧＢｏｏｓｔ解析の各々から得た。ここで同定した多型を実施例３で生成した多型のリストと比較して、２つの解析間で重複する多型のみを同定した。
【０６１１】
ＳＮＰの重複の決定は、実際のＩＣＨＩＰまたはｄｂＳＮＰ基準配列の識別番号ではなく、生成されたＳＮＰの遺伝子アノテーション（ｒｅｆＧｅｎｅアノテーション）に対して実行した。マイナーアレル頻度（ＭＡＦ）が≧０．１であり、絶対値が≧０．１のベータ係数（サポートベクターマシン（ＳＶＭ）の実行からの）を有する多型のみを維持した。この結果として、１２９の多型が残り、これらに対してさらなる解析を行った。ＴＮＦ１５ ＰＲＳ（表４）で使用した９つの多型もＳＮＰのこのリストに加え、結果として合計１３８のＳＮＰを得た。
【０６１２】
実施例５：ＣＤに関連する非線形多型の組み合わせ規則を決定するための、マーケットバスケット分析の実施
臨床表現型に強く関連しないＳＮＰを除去するために、マーケットバスケット分析アプローチを使用して、クローン病（ＣＤ）臨床表現型に関連する多型のための組み合わせ規則を決定した。例示的なマーケットバスケット分析は、Ｂｒｅｕｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔ Ｊ Ｂｉｐｏｌａｒ Ｄｉｓｏｒｄ．２０１８；６：２４において記載されている。ＣＤ局在化およびＣＤ特徴の初期データセットは、Ｃｅｄａｒｓ－Ｓｉｎａｉ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｅｎｔｅｒの１，８０３のＣＤコホートから得た。Ｂｒｅｕｅｒらにおいてさらに記載されているＲＵＤＩ（規則発見者）プログラム（ドミナントマイナーモデル（ｄｏｍｉｎａｎｔ ｍｉｎｏｒ ｍｏｄｅｌ））を、以前に生成した１３８のＳＮＰ（実施例４）の遺伝子型を使用して、１，８０３のＣＤコホートに対して実行した。分析により、クローン病の臨床表現型と有意に関連する５７の規則を結果として得た。分析で使用する臨床表現型は、ＣＤの位置（回腸、結腸、およびｉｌｅａｌｃｏｌｏｎ）、ＣＤの特徴（非狭窄／非穿通性、狭窄、狭窄と内部穿通性、および単離された内部穿通性）、ならびに肛門周囲疾患の存在であった。５７の相関規則は、実施例４の１３８の入力多型のうち、８９のみで構成されていた。したがって、これらの８９の多型のみを、さらなる評価

へと考慮に入れた。

【０６１３】

最後に、実施例３および実施例４で記載される３つの二項分類器に基づくサポートベクターマシン（ＳＶＭ）分析を、この８９の多型のリストに再適用した。予測精度が≧０．７０のＸＧＢｏｏｓｔモデル（およびそれらの対応する多型）のみを維持した。さらに、ＳＶＭ係数が≧０．２５またはＳＶＭ係数が≦－０．２５のこれらのモデルからの多型のみを維持した。これらのフィルターを適用して、すべての３つの分類器を分析すると、合計４１の多型が生成された。これらの多型およびリファレンスアレルを表１で提供する。多型を含む核酸配列は、配列番号：１－４１、または５７－５９で提供され、核酸配列内の多型の位置は、非核酸塩基文字（例えば、Ｖ、Ｒ、Ｓなど）で示される。提供される配列はビルド１５１からのものである。

【０６１４】

上記実施例で提供される分析で同定した多型を使用して、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤（例えば、抗ＴＬ１Ａ抗体）に対する対象または患者における陽性治療応答を、単独でまたは組み合わせて（例えば、２、３、４、５、６、７など）、予測することができる。対象における本明細書に記載される疾患または疾病を処置するためのＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤による処置に適した対象を同定するために、本明細書に記載される多型を診断検査または予後検査で使用することができる。場合によっては、診断検査は、コンパニオン診断検査、例えば、ＴＬ１Ａコンパニオン診断検査（「ＴＬ１Ａ　ＣＤｘ」）などである。

【０６１５】

非限定的な例では、表１からそれぞれ選択された３つの多型の任意の組み合わせを使用して、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤の陽性治療応答を予測することができる。例示的な３つの多型の組み合わせには、ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｒｓ１８９２２３１；ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｒｓ９８０６９１４；ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２；ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２　ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４；ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２；ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２；ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２；ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２；ｉｍｍ＿９＿１１６６０８５８７、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２；ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４；ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２；ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２；ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２；ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２；ｉｍｍ＿１１＿１２７９４８３０９、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２；ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２；ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２；ｒｓ１８９２２３１、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２；ならびに、ｒｓ９８０６９１４、ｉｍｍ＿２１＿４４４７８１９２、およびｉｍｍ＿２１＿４４４７９５５２が含まれる。

【０６１６】

表５は、ＧＲＣｈ３８．ｐ１３　Ｐｒｉｍａｒｙ　Ａｓｓｅｍｂｌｙに従ったヒトゲノム内の、表１で提供される各多型の位置を示す表を提供する。各多型に隣接する核酸配列は

、関連している配列番号で識別される。

【０６１７】

【表７－１】

表 5. 多型の GRCh38.p13 Primary Assembly 位置

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13 Primary Assembly
rs11897732	60	>NC_000002.12:43313747-43314246 ヒト 2 番染色体 SEQ=[G/A] >NC_000002.12:43314248-43314747 ヒト 2 番染色体
rs6740739	61	>NC_000002.12:43628004-43628503 ヒト 2 番染色体 SEQ=[G/A] >NC_000002.12:43628505-43629004 ヒト 2 番染色体
rs17796285	62	>NC_000008.11:11266446-11266945 ヒト 8 番染色体 SEQ=[G/A/ >NC_000008.11:11266947-11267446 ヒト 8 番染色体
rs7935393	63	>NC_000011.10:128572704-128573203 ヒト 11 番染色体 SEQ=[A/C] >NC_000011.10:128573205-128573704 ヒト 11 番染色体
rs12934476	64	>NC_000016.10:11237152-11237651 ヒト 16 番染色体 SEQ=[A/G] >NC_000016.10:11237653-11238152 ヒト 16 番染色体
rs12457255	65	>NC_000018.10:12759477-12759976 ヒト 18 番染色体 SEQ=[C/A] >NC_000018.10:12759978-12760477 ヒト 18 番染色体
rs2070557	66	>NC_000021.9:44234741-44235240 ヒト 21 番染色体 SEQ=[A/T] >NC_000021.9:44235242-44235741 ヒト 21 番染色体
rs4246905	67	>NC_000009.12:114790469-114790968 ヒト 9 番染色体

【０６１８】

【表７－２】

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13 Primary Assembly
		SEQ=[T/A/ >NC_000009.12:114790970-114791469 ヒト 9 番染色体
rs10974900	68	>NC_000009.12:4987458-4987957 ヒト 9 番染色体 SEQ=[C/T] >NC_000009.12:4987959-4988458 ヒト 9 番染色体
rs12434976	69	>NC_000014.9:98185370-98185869 ヒト 14 番染色体 SEQ=[A/C] >NC_000014.9:98185871-98186370 ヒト 14 番染色体
rs16901748	70	>NC_000005.10:11561609-11562108 ヒト 5 番染色体 SEQ=[G/T] >NC_000005.10:11562110-11562609 ヒト 5 番染色体
rs2815844	71	>NC_000001.11:241083704-241084203 ヒト 1 番染色体 SEQ=[C/T] >NC_000001.11:241084205-241084704 ヒト 1 番染色体
rs889702	72	>NC_000016.10:6088639-6089138 ヒト 16 番染色体 SEQ=[G/A] >NC_000016.10:6089140-6089639 ヒト 16 番染色体
rs2409750	73	>NC_000008.11:11229685-11230184 ヒト 8 番染色体 SEQ=[A/C] >NC_000008.11:11230186-11230685 ヒト 8 番染色体
rs1541020	74	>NC_000010.11:6122567-6123066 ヒト 10 番染色体 SEQ=[C/T] >NC_000010.11:6123068-6123567 ヒト 10 番染色体

【０６１９】

【表７－３】

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13 Primary Assembly
rs4942248	75	>NC_000013.11:43832169-43832668 ヒト 13 番染色体 SEQ=[T/A] >NC_000013.11:43832670-43833169 ヒト 13 番染色体
rs12934476	76	>NC_000016.10:11237152-11237651 ヒト 16 番染色体 SEQ=[A/G] >NC_000016.10:11237653-11238152 ヒト 16 番染色体
rs12457255	77	>NC_000018.10:12759477-12759976 ヒト 18 番染色体 SEQ=[C/A] >NC_000018.10:12759978-12760477 ヒト 18 番染色体
rs2297437	78	>NC_000020.11:63673421-63673920 ヒト 20 番染色体 SEQ=[G/A] >NC_000020.11:63673922-63674421 ヒト 20 番染色体
rs41309367	79	>NC_000020.11:63677701-63678200 ヒト 20 番染色体 SEQ=[C/T] >NC_000020.11:63678202-63678701 ヒト 20 番染色体
rs10733509	80	>NC_000009.12:4307550-4308049 ヒト 9 番染色体 SEQ=[A/G] >NC_000009.12:4308051-4308550 ヒト 9 番染色体
rs10750376	81	>NC_000011.10:127867534-127868033 ヒト 11 番染色体 SEQ=[C/T] >NC_000011.10:127868035-127868534 ヒト 11 番染色体
rs10932456	82	>NC_000002.12:212988031-212988530 ヒト 2 番染色体 SEQ=[A/G]

【０６２０】

【表７－４】

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13 Primary Assembly
		>NC_000002.12:212988532-212989031 ヒト 2 番染色体
rs1326860	83	>NC_000001.11:193834579-193835078 ヒト 1 番染色体 SEQ=[A/G] >NC_000001.11:193835080-193835579 ヒト 1 番染色体
rs1528663	84	>NC_000011.10:13945175-13945674 ヒト 11 番染色体 SEQ=[G/A] >NC_000011.10:13945676-13946175 ヒト 11 番染色体
rs1892231	85	>NC_000014.9:98267730-98268229 ヒト 14 番染色体 SEQ=[A/C] >NC_000014.9:98268231-98268730 ヒト 14 番染色体
rs951279	86	>NC_000001.11:208593050-208593549 ヒト 1 番染色体 SEQ=[A/G] >NC_000001.11:208593551-208594050 ヒト 1 番染色体
rs9806914	87	>NC_000016.10:6097144-6097643 ヒト 16 番染色体 SEQ=[A/C/ >NC_000016.10:6097645-6098144 ヒト 16 番染色体
rs7935393	88	>NC_000011.10:128572704-128573203 ヒト 11 番染色体 SEQ=[A/C] >NC_000011.10:128573205-128573704 ヒト 11 番染色体
rs1690492	89	>NC_000016.10:11224459-11224958 ヒト 16 番染色体 SEQ=[G/C] >NC_000016.10:11224960-11225459 ヒト 16 番染色体
rs420726	90	>NC_000021.9:44239062-44239561 ヒト 21 番染色体

【０６２１】

【表７－５】

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13 Primary Assembly
		SEQ=[T/C] >NC_000021.9:44239563-44240062 ヒト 21 番染色体
rs7759385	91	>NC_000006.12:106140395-106140894 ヒト 6 番染色体 SEQ=[T/A] >NC_000006.12:106140896-106141395 ヒト 6 番染色体
rs10974900	92	>NC_000009.12:4987458-4987957 ヒト 9 番染色体 SEQ=[C/T] >NC_000009.12:4987959-4988458 ヒト 9 番染色体
rs1326860	93	>NC_000001.11:193834579-193835078 ヒト 1 番染色体 SEQ=[A/G] >NC_000001.11:193835080-193835579 ヒト 1 番染色体
rs2548147	94	>NC_000005.10:40151459-40151958 ヒト 5 番染色体 SEQ=[G/C] >NC_000005.10:40151960-40152459 ヒト 5 番染色体
rs2815844	95	>NC_000001.11:241083704-241084203 ヒト 1 番染色体 SEQ=[C/T] >NC_000001.11:241084205-241084704 ヒト 1 番染色体
rs889702	96	>NC_000016.10:6088639-6089138 ヒト 16 番染色体 SEQ=[G/A] >NC_000016.10:6089140-6089639 ヒト 16 番染色体
rs9806914	97	>NC_000016.10:6097144-6097643 ヒト 16 番染色体 SEQ=[A/C/ >NC_000016.10:6097645-6098144 ヒト 16 番染色体

【０６２２】

【表７－６】

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13 Primary Assembly
rs6478109	98	>NC_000009.12:114805986-114806485 ヒト 9 番染色体 SEQ=[A/G] >NC_000009.12:114806487-114806986 ヒト 9 番染色体
rs7278257	99	>NC_000021.9:44233381-44233880 ヒト 21 番染色体 SEQ=[G/C] >NC_000021.9:44233882-44234381 ヒト 21 番染色体
rs11221332	100	>NC_000011.10:128510579-128511078 ヒト 11 番染色体 SEQ=[C/A/ >NC_000011.10:128511080-128511579 ヒト 11 番染色体
rs56124762	101	>NC_000021.9:44238091-44238590 ヒト 21 番染色体 SEQ=[A/G] >NC_000021.9:44238592-44239091 ヒト 21 番染色体
rs2070558	102	>NC_000021.9:44235275-44235774 ヒト 21 番染色体 SEQ=[G/A] >NC_000021.9:44235776-44236275 ヒト 21 番染色体
rs2070561	103	>NC_000021.9:44237587-44238086 ヒト 21 番染色体 SEQ=[T/C] >NC_000021.9:44238088-44238587 ヒト 21 番染色体
rs7134599	104	>NC_000012.12:68105795-68106294 ヒト 12 番染色体 SEQ=[G/A] >NC_000012.12:68106296-68106795 ヒト 12 番染色体
rs6062496	105	>NC_000020.11:63697246-63697745 ヒト 20 番染色体

【０６２３】

【表７－７】

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13 Primary Assembly
		SEQ=[G/A] >NC_000020.11:63697747-63698246 ヒト 20 番染色体
rs7468800	106	>NC_000009.12:114829225-114829724 ヒト 9 番染色体 SEQ=[C/A] >NC_000009.12:114829726-114830225 ヒト 9 番染色体
rs1569328	107	>NC_000014.9:75274548-75275047 ヒト 14 番染色体 SEQ=[C/T] >NC_000014.9:75275049-75275548 ヒト 14 番染色体
rs2284553	108	>NC_000021.9:33403889-33404388 ヒト 21 番染色体 SEQ=[A/G] >NC_000021.9:33404390-33404889 ヒト 21 番染色体
rs6062504	364141	>NC_000020.11:63717055-63717554 ヒト 20 番染色体 SEQ=[A/G/ >NC_000020.11:63717556-63718055 ヒト 20 番染色体
rs7556897	364142	>NC_000002.12:227794896-227795395 ヒト 2 番染色体 SEQ=[C/G/ >NC_000002.12:227795397-227795896 ヒト 2 番染色体

【０６２４】

実施例６．ＴＬ１Ａコンパニオン診断のための３－ＳＮＰモデルの検証

機械学習ワークフローにより、ＴＬ１Ａコンパニオン診断（ＴＬ１Ａ　ＣＤｘ）の展開のためのいくつかのＳＮＰモデルの組み合わせが特定された。前の分析では、ＴＮＦＳＦ１５（ｒｓ６４７８１０９）、ＩＣＯＳＬＧ（ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ２０７０５５７）、ＥＴＳ１（ｒｓ７９３５３９３）、およびＲＢＦＯＸ１（ｒｓ９８０６９１４）遺伝子に関連する変異体、ならびに変異体ｒｓ１８９２２３１で構成された３－ＳＮＰの組み合わせモデルが特定された。これらのＳＮＰモデルは、Ｃｅｄａｒｓ　Ｓｉｎａｉのクローン病コホートを介して特定した。知見を検証するために、クローン病患者の外部コホートを特定し、その遺伝子型を同定した。３－ＳＮＰモデルを検証するために、遺伝子型およびＴＬ１Ａタンパク質発現を非Ｃｅｄａｒｓコホートから得た。合計７１２人のクローン病個体の遺伝子型を同定したが、７１２の試料のうち１１４のサブセットを使用して、ＰＢＭＣアッセイを介してＴＬ１Ａタンパク質発現を得た。

【０６２５】

コホートの遺伝子型同定およびインピュテーション

ＩｌｌｕｍｉｎａのＩＣＨＩＰ（Ｉｍｍｕｎｏｃｈｉｐ）プラットフォームからの遺伝子型を使用して、初期データマイニング分析をＣｅｄａｒｓ　Ｓｉｎａｉコホートに対して実施した。Ｉｍｍｕｎｏｃｈｉｐプラットフォームよりも大幅に改善されたＩｌｌｕｍｉｎａのＧＳＡプラットフォーム（２４ｖ２．０）を使用して、検証コホートの遺伝子型を同定した。モデルにおいて同定されたＳＮＰのほとんどは、ＧＳＡプラットフォーム上には存在していなかった。したがって、遺伝子型が同定されたＳＮＰのより大きなパネルを得て、ＳＮＰモデルを検証できるように、ＧＳＡ遺伝子型データのインピュテーションを開始した。遺伝子型インピュテーションは、所与のプラットフォーム上で直接分析されない遺伝子型の予測を指す。遺伝子型インピュテーションの実施のために、アルゴリズムの様々な方法および大幅な改善が展開されてきた。インピュテーションしたＳＮＰの小さなセットについて、遺伝子型が同定されることになる検証コホートから１２０人の患者の無作為標本を選択することによって、遺伝子型インピュテーションの質を検証した。インピュテーションした遺伝子型間の全体的な一致およびアッセイ遺伝子型を、コーエンのカッパ（Ｃｏｈｅｎ’ｓ　Ｋａｐｐａ）統計を使用して評価した。

【０６２６】

遺伝子型を同定した検証コホート結果をＩｌｌｕｍｉｎａからダウンロードし、ＰＬＩＮＫソフトウェア（ｖ１．９）を使用してそれらの結果をさらに処理することができるように、ＰＥＤフォーマット（ＩｌｌｕｍｉｎａのＧｅｎｏｍｅ　Ｓｔｕｄｉｏ　Ｗｏｒｋｂｅｎｃｈを介して）に変換した。祖先の決定のための遺伝子型データを調製するために、遺伝子型を同定したデータをＱＣのプロセスに供し、試料のヘテロ結合性、ＳＮＰ欠損、ＭＡＦ分布、および関連性などの因子を調べた。一旦、遺伝子型を同定したデータをＱＣに供すると、混合物および祖先ＰＣＡプロットを使用して、どの試料がヨーロッパ人（ＥＵＲ）祖先のものであるかを決定し、インピュテーションを進めた。インピュテーションを実施するためには、祖先を考慮に入れる必要がある。なぜなら、祖先に基づく遺伝子型基準パネルが、インピュテーションアルゴリズムによって使用されるためである。インピュテーションのために、基準パネルのための欧州基準パネル：ｈｒｃ．ｒ１．１を選択した。すべてのＱＣに供した（ｑｃ’ｄ）ＥＵＲ祖先の遺伝子型を同定した試料を、遺伝子型インピュテーションのためにＭｉｃｈｉｇａｎ　Ｉｍｐｕｔａｔｉｏｎ　Ｓｅｒｖｅｒに提出した。結果として得られるインピュテーションされた遺伝子型をダウンロードし、モデルの検証のためにさらに処理した。

【０６２７】

３－ＳＮＰモデルの検証のためにインピュテーションされた遺伝子型の解析を進めるべく、最初の４７０の試料から無作為選択した１２０の試料をＩｌｌｕｍｉｎａに送り、遺伝子型同定を行い、インピュテーションされた遺伝子型を実際の研究所の遺伝子型の結果と比較した。インピュテーションされた遺伝子型を、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７９３５３９３のＳＮＰに対する一致レベルを見ることによって評価した。

【０６２８】

ＳＮＰ　ｒｓ６４７８１０９は既にＧＳＡプラットフォーム上にあり、これを「対照」として使用して、アッセイが実際に適切に機能するかどうかを判断した。一致レベル（コーエンのカッパに基づく）は高く（下記の表に基づいて）、したがって、インピュテーションされた遺伝子型データを使用してさらなる解析を行うこと決定した。

【０６２９】

【表８】

表7. コーエンのカッパに基づく一致レベル

SNP	Rsq	コーエンのカッパ
rs6478109	0.998	1.00
rs2070557	0.978	0.98
rs1892231	0.989	1.00
rs7935393	0.980	1.00

【０６３０】

３－ＳＮＰモデルの評価および検証

次に、検証コホートを使用して、初期の３－ＳＮＰモデルを評価した。ＣｅｄａｒｓコホートのＴＬ１Ａタンパク質発現データの解析と同様に、検証コホートからのＴＬ１Ａ発現（ＰＢＭＣアッセイに基づく）を、０、３、６、２４、および７２時間の時点で、ＴＬ１Ａ測定を使用してクラスタリングした。クラスタリングにより、データセット内の３つのクラスターを同定し、これを図５Ａ～５Ｃで提供する。図５Ａはクラスター１を示し、図５Ｂはクラスター２を示し、図５Ｃはクラスター３を示す。

【０６３１】

３つのクラスターを２つのクラスター、すなわち、高発現クラスターと低発現クラスターとに崩壊させ（ｃｏｌｌａｐｓｅｄ）、それらを図６に示す。上記クラスター３（図５Ｃ）とクラスター１（図６、左）との間に実質的な重複が存在するため、上記クラスターを２つのクラスターに崩壊させた。同様のレベルの重複が、クラスター１（図５Ａ）と２（図５Ｂ）（３つのクラスターに基づく）、およびクラスター２（図６、右）で見られた。

【０６３２】

外部検証コホートにおいてどのモデルが検証されたかを判定するために、検証コホートからのインピュテーションされた遺伝子型データをＴＬ１Ａタンパク質発現データと統合した。これは、ＴＬ１Ａ　ＣＤｘ　３－ＳＮＰモデルの結果を見ることによって行った。３－ＳＮＰモデルを、検証コホートおよびＴＬ１Ａ発現クラスターの観点から評価した。「陽性」遺伝子型のヒットを、特定の遺伝子型の関連性、およびより高く発現するＴＬ１Ａクラスターと関連するその能力に基づいて決定した。いかなる特定の理論に縛られることなく、高いＴＬ１Ａクラスター（例えば、正常な個体のＴＬ１Ａのベースライン発現と比べて、ＣＤ患者のＴＬ１Ａの高い発現）は、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤に対する陽性治療応答性と直接相関するが、低いＴＬ１Ａクラスター（例えば、正常な個体のＴＬ１Ａのベースライン発現と比べて、ＣＤ患者の低いＴＬ１Ａ発現）は、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤に対する非応答性に直接相関する。

【０６３３】

３－ＳＮＰモデルについての陽性的中率（ＰＰＶ）および特異性を算出した。各モデルは、訓練コホート分析で同定されたＳＮＰに基づいて３つの固有のＳＮＰから構成される（ＴＮＦＳＦ１５（ｒｓ６４７８１０９）、ＩＣＯＳＬＧ（ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ２０７０５５７）、ＥＴＳ１（ｒｓ７９３５３９３）、およびＲＢＦＯＸ１（ｒｓ９８０６９１４）遺伝子、ならびに変異体ｒｓ１８９２２３１）。モデルＡ～ＣのＰＰＶおよび特異性を表８で提供する。表８に示すように、モデルＡを使用して、少なくともまたは約０．７９７のＰＰＶおよび少なくともまたは約０８１６の特異性で、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤による処置に対する陽性治療応答を予測することができる（訓練コホートと検証コホートの両方を組み合わせて考慮する場合）。モデルＡは、モデルＢおよびＣと比較して良好なパフォーマンスであったため（訓練コホートと検証コホートの両方を組み合わせて考慮する場合）、さらに調査した。

【０６３４】
【表９】

表 8. 例示的な 3-SNP モデル A～C

モデル	訓練コホート		検証コホート		組み合わせ		CD FREQ
	PPV	SPEC	PPV	SPEC	PPV	SPEC	
A	0.902	0.867	0.643	0.783	0.797	0.816	38.7
B	0.806	0.767	0.682	0.848	0.759	0.816	26.3
C	0.838	0.800	0.576	0.696	0.714	0.737	36.7

【０６３５】
モデルＡのみが、訓練コホートおよび検証コホートにわたって陽性ヒット遺伝子型の強い一致を示したため、以前に同定された他の３－ＳＮＰモデルをさらに評価した。表９に示されるように、これらの追加のＳＮＰモデル（モデルＤ－Ｋ）は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ１６９０１７４８、ｒｓ２０７０５５７、ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ２２９７４３７、ｒｓ１８９２２３１のＳＮＰの３－ＳＮＰの組み合わせから構成された。
【０６３６】
【表１０】

表 9. 3-SNP モデル D-K

モデル	コホート 1		コホート 2		組み合わせ		CD FREQ
	PPV	SPEC	PPV	SPEC	PPV	SPEC	
D	0.815	0.833	0.750	0.848	0.782	0.842	18.6
E	0.848	0.833	0.606	0.717	0.727	0.763	31.2
F	0.909	0.933	0.667	0.870	0.800	0.895	18.3
G	0.917	0.933	0.609	0.804	0.766	0.855	22.6
H	0.923	0.967	0.727	0.935	0.833	0.947	12.9
I	0.941	0.967	0.733	0.913	0.844	0.934	17.2
J	0.923	0.967	0.727	0.935	0.833	0.947	12.9
K	0.844	0.833	0.731	0.848	0.793	0.842	23.9

【０６３７】
前のとおり、各モデルのＰＰＶおよび特異性を、陽性と陰性のヒット、ならびに高いおよび低いＴＬ１Ａクラスターとそれらの関連性の観点から評価した。訓練コホートと検証コホートの両方でモデルを評価した後、前のモデル（初期の訓練コホートに基づく）では利用しなかったＳＮＰ（ｒｓ１６９０１７４８（ＣＴＮＮＤ２））を含む、追加のモデル（モデルＫ）を評価した。
【０６３８】
ＩＣＯＳＬＧ　代理ＳＮＰ選択
ゲノム内のＳＮＰ位置を考慮すると、ＩＣＯＳＬＧ　ＳＮＰ（ｒｓ７２７８２５７）のうち１つは、遺伝子型の同定が困難であると判断された。したがって、ｒｓ７２７８２５７の候補代理ＳＮＰを同定した。代理ＳＮＰを、ＬＤＬｉｎｋを介して同定した。ｒｓ７２７８２５７のための可能性のある代理ＳＮＰのリストを、下記の表１０に示す。
【０６３９】

【表１１】

表 10. 検証で利用した代理 SNP

RS_番号	座標	アレル	MAF	距離	Dprime	R2
rs7278257	chr21:45653764	(G/C)	0.2833	0	1	1
rs56124762	chr21:45658474	(A/G)	0.2763	4710	0.9849	0.9372
rs11558819	chr21:45656774	(C/T)	0.2873	3010	0.9705	0.9236
rs2070557	chr21:45655124	(A/T)	0.2972	1360	0.9651	0.8705
rs2070558	chr21:45655658	(G/A)	0.2952	1894	0.9602	0.87
rs2329718	chr21:45656199	(T/C)	0.2952	2435	0.9602	0.87
rs2070559	chr21:45657700	(C/G)	0.2982	3936	0.96	0.8573
rs2070560	chr21:45657848	(C/G)	0.2972	4084	0.9551	0.8526
rs2070561	chr21:45657970	(T/C)	0.2972	4206	0.9551	0.8526

【０６４０】

次に、Ｃｅｄａｒｓ　Ｒ／Ｓｈｉｎｙデータベース内の関連する炎症性腸疾患関連の臨床的関連性について、表１０で提供されるＳＮＰを分析した。上記ＳＮＰのうち、ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ１１５５８８１９のＳＮＰは、関連する臨床的関連性を有していた（実施例は重要な表現型を含む：ＣＤ　ｖｓ　Ｃｔｒｌ、ＩＢＤ　ｖｓ　Ｃｔｒｌ、Ｌ１　Ｂ２ａ＋Ｂ２ｂ　ｖｓ　Ｂ１）。ＣＤ　ｖｓ　Ｃｔｒｌは、クローン病の症例ｖｓ対照の症例（クローン病を呈していない個体）を指し、ＩＢＤ　ｖｓ　Ｃｔｒｌは、炎症性腸疾患の症例ｖｓ対照の症例（ＩＢＤを呈していない個体）を指し、Ｌ１は回腸を指し、Ｂ２ａ＋Ｂ２ｂは狭窄および穿通性の疾患を指し、Ｂ１は非狭窄および非穿通性の疾患を指す。

【０６４１】

実施例７．日本人コホートの検証

日系人のクローン病患者の外部コホートを特定し、遺伝子型を同定した。３－ＳＮＰモデルを検証するために、遺伝子型およびＴＬ１Ａタンパク質発現を第２の日本人コホートから得た。合計８００人のクローン病個体の遺伝子型を同定し、８００の試料のうち１００のサブセットを使用して、ＰＢＭＣアッセイを介してＴＬ１Ａタンパク質発現を得た。

【０６４２】

日本人の検証コホートを使用して、初期３－ＳＮＰモデルを評価した。実施例６における検証コホートの分析と同様に、検証コホートからのＴＬ１Ａ発現（ＰＢＭＣアッセイに基づく）を、０、３、６、２４、および７２時間の時点で、ＴＬ１Ａ測定を使用してクラスタリングする。クラスタリングにより、データセットにおける少なくとも２つのクラスター、すなわち、（ｉ）高い発現クラスターと（ｉｉ）低い発現クラスターが同定された。

【０６４３】

日本人の検証コホートにおいてどのモデルが検証されたかを判定するために、日本人の検証コホートからのインピュテーションされた遺伝子型データをＴＬ１Ａタンパク質発現データと統合する。これは、ＴＬ１Ａ　ＣＤｘ　３－ＳＮＰモデルの結果を見ることによって行う。３－ＳＮＰモデルを、日本人検証コホートおよびＴＬ１Ａ発現クラスターの観点から評価した。「陽性」遺伝子型のヒットを、特定の遺伝子型の関連性、およびより高く発現するＴＬ１Ａクラスターと関連するその能力に基づいて決定する。３－ＳＮＰモデルについてＰＰＶおよび特異性を算出する。各モデルは、訓練コホート分析で同定されたＳＮＰに基づいて３つの固有のＳＮＰで構成される（ＴＮＦＳＦ１５（ｒｓ６４７８１０９）、ＩＣＯＳＬＧ（ｒｓ７２７８２５７、ｒｓ２０７０５５７）、ＥＴＳ１（ｒｓ７９３５３９３）、およびＲＢＦＯＸ１（ｒｓ９８０６９１４）遺伝子、ならびに変異体ｒｓ１８９２２３１）。表８および表９で示す３－ＳＮＰモデルは、この検証において調査する。モデル（Ａ～Ｋ）の日本人の検証コホートにおいて予想されたＰＰＶおよびＳＰＥＣの

値は、表８および９で報告したものと同じである。いかなる特定の理論にも縛られることなく、ＴＬ１Ａ　ＣＤｘのための３－ＳＮＰモデルの検証が、すべての祖先の集団にわたって予期される。

【０６４４】

表８または表９で提供するＳＮＰのいずれか１つの候補代理ＳＮＰを同定することができる。代理ＳＮＰは、日系人の基準コホートを使用して、ＬＤＬｉｎｋを介して同定される。代理ＳＮＰを、日本人のコホートにおけるＣｅｄａｒｓ　Ｒ／Ｓｈｉｎｙデータベース内の関連する炎症性腸疾患関連の臨床的関連性について分析する（例えば、ＣＤ　ｖｓ　Ｃｔｒｌ、ＩＢＤ　ｖｓ　Ｃｔｒｌ、Ｌ１　Ｂ２ａ＋Ｂ２ｂ　ｖｓ　Ｂ１など）。

【０６４５】

実施例８：第Ｉ相臨床試験

クローン病（ＣＤ）対象における、抗ＴＬ１Ａ抗体の安全性、認容性、薬物動態学、および薬動力学を評価するために、第１相臨床試験を行う。

【０６４６】

単回用量漸増試験（ＳＡＤ）群：各群の対象（表１から選択される少なくとも１つ、および好ましくは３つの多型を含む遺伝子型の存在に基づいて分類される対象と、遺伝子型が存在しない対象）に、単回量の抗体またはプラセボのいずれかを投与する。抗体の例示的な用量は、１、３、１０、３０、１００、３００、６００、および８００ｍｇである。安全性モニタリングとＰＫ評価を所定時間にわたって行う。ＰＫデータの評価に基づいて、および抗体の忍容性が十分であると見なされる場合、同じ群または健康な対象の別の群のいずれかで用量を漸増させる。あらかじめ定義された最大の曝露に達していないか、または不耐性の副作用が明白にならない限り、最高用量に達するまで用量漸増を継続する。

【０６４７】

複数回用量漸増（ＭＡＤ）群：各群の対象（対象は、上と同じ基準に基づいて分類される）に、複数回用量の抗体またはプラセボを投与する。投与レベルおよび投与間隔を、ＳＡＤデータから安全であると予測されるものとして選択する。投与レベルおよび投与頻度は、数日間定常状態で維持される体循環内の治療薬レベルを達成するように選択し、適切な安全パラメータをモニタリングすることができるようにする。試料を採取し、分析して、ＰＫプロファイルを決定する。

【０６４８】

包含基準：１８～５５歳の妊娠の可能性がない健康な対象。健康とは、詳細な病歴、血圧と脈拍数測定を含む十分な身体診察、１２誘導心電図、および臨床検査によって特定された、臨床的に関連する異常がないこととして定義される。出産の可能性がない女性の対象は、以下の基準の少なくとも１つを満たさなければならない：（１）以下ように定義される閉経後状態に達している：代替の病理学的あるいは生理学的な原因がない状態で、少なくとも１２ヶ月間連続して定期的な月経が停止していること；および、閉経後の女性のための実験室の参照範囲（ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ’ｓ　ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　ｒａｎｇｅ）内の血清卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）レベルを有していること；（２）実証された子宮摘出および／または両側卵巣摘出を受けている；（３）卵巣不全を医学的に確認している。他のすべての女性の対象（卵管結紮を行った女性、ならびに実証された子宮摘出、両側卵巣摘出を受けていない、および／または卵巣不全を有していない女性を含む）は、出産の可能性があると考えられる。１７．５～３０．５ｋｇ／ｍ２の肥満度指数（ＢＭＩ）；および、全体重＞５０ｋｇ（１１０ｌｂｓ）。対象（あるいは、法定代理人）に試験のすべての適切な態様について通知したことを示す、個人的に署名され、かつ日付が記入されたインフォームドコンセント書類の証拠。

【０６４９】

ＣＤ患者の２つの群を選択する：本明細書に記載される遺伝子型を有する患者と遺伝子型がない患者。例えば、遺伝子型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒ

ｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１８９２２３１；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；、ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１８９２２３１；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１　、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ１８９２２３１；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ９８０６９１４；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７；または、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７を含む。

【０６５０】

除外基準：臨床的に有意な、血液、腎、内分泌腺、肺性、胃腸、心臓血管、肝臓、精神医学、神経学、またはアレルギー性の疾患（薬物アレルギーを含むが、投与時に未処置かつ無症状の季節性アレルギーは含まない）の証拠あるいは病歴。Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）、Ｂ型肝炎コア抗体（ＨＢｃＡｂ）、抗肝炎Ｃ抗体（ＨＣＶ　Ａｂ）、あるいはヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）の血清学的試験のいずれかの陽性結果の病歴または現在の陽性結果を有する対象。治療薬に対するアレルギーまたはアナフィラキシー反応の病歴を有する対象。３０日以内（あるいは、地域の要求によって決定されるように、いずれか長い方）の治験薬を用いた処置、または試験薬物の第１の投与に先行する生物製剤の５半減期あるいは１８０日以内の処置。妊娠している女性；母乳で育てている女性；および出産の可能性のある女性。

【０６５１】

主要評価項目：用量制限的または耐え難い処置に関連する有害事象（ＡＥ）の発生率［時間枠：１２週］。処置下で発現したＡＥ（ＴＥＡＥ）の発生率、重症度、ならびに因果関係、および処置下で発現した有害事象による離脱［時間枠：１２週］。異常な検査所見の発生率および規模［時間枠：１２週］。バイタルサイン、血圧（ＢＰ）、および心電図（ＥＣＧ）パラメータの異常な、かつ臨床的に関連する変化［時間枠：１２週］。

【０６５２】

副次的評価項目：単回用量漸増：最高血漿中濃度（Ｃｍａｘ）［時間枠：１２週］。単回用量漸増：最高血漿中濃度に達するまでの時間（Ｔｍａｘ）［時間枠：１２週］。単回用量漸増：０時間～１４日の血漿濃度－時間のプロファイル下の面積（ＡＵＣ１４日）［時間枠：１２週］。単回用量漸増：推定した０時間～無限の時間の血漿濃度－時間のプロファイル下の面積（ＡＵＣｉｎｆ）［時間枠：１２週］。単回用量漸増：０時間～最終定量可能時間の血漿濃度－時間のプロファイル下の面積（ＡＵＣｌａｓｔ）［時間枠：１２週］。単回用量漸増：用量正規化最高血漿濃度（Ｃｍａｘ［ｄｎ］）［時間枠：１２週］。

単回用量漸増：推定された０時間～無限の時間の血漿濃度－時間のプロファイル下の用量正規化面積（ＡＵＣｉｎｆ［ｄｎ］）［時間枠：１２週］。単回用量漸増：０時間～最終定量可能時間の血漿濃度－時間下の用量正規化面積（ＡＵＣｌａｓｔ［ｄｎ］）［時間枠：１２週］。単回用量漸増：血漿減衰半減期（ｔ１／２）［時間枠：１２週］。血漿減衰半減期は、血漿濃度が２分の１減少するのに測定された時間である。単回用量漸増：平均滞留時間（ＭＲＴ）［時間枠：１２週］。単回用量漸増：定常状態での分布容積（Ｖｓｓ）［時間枠：６週間］。分布容積は、薬物の所望の血中濃度をもたらすために薬物の総量を均一に分布する必要がある理論的容積として定められる。定常状態分布容積（Ｖｓｓ）は定常状態の明白な分布容積である。単回用量漸増：全身クリアランス（ＣＬ）［時間枠：６］。ＣＬは、薬物が身体から取り除かれる速度の定量的尺度である。

【０６５３】

複数回用量漸増の第１の用量：最高血漿中濃度（Ｃｍａｘ）［時間枠：１２週］。複数回用量漸増の第１の用量：最高血漿中濃度に達するまでの時間（Ｔｍａｘ）［時間枠：１２週］。複数回用量漸増の第１の用量：０時間～τ時間の血漿濃度－時間のプロファイル下の面積、τ＝２週間の投与間隔（ＡＵＣτ）［時間枠：１２週］。複数回用量漸増の第１の用量：用量正規化最高血漿濃度（Ｃｍａｘ［ｄｎ］）［時間枠：１２週］。複数回用量漸増の第１の用量：０時間～τ時間の血漿濃度－時間のプロファイル下の用量正規化面積、τ＝２週間の投与間隔（ＡＵＣτ［ｄｎ］）［時間枠：１２週］。血漿減衰半減期（ｔ１／２）［時間枠：１２週］。血漿減衰半減期は、血漿濃度が２分の１減少するのに測定された時間である。複数回用量漸増の第１の用量：平均滞留時間（ＭＲＴ）［時間枠：１２週］。見かけの分布容積（Ｖｚ／Ｆ）［時間枠：１２週］。分布容積は、薬物の所望の血将中濃度をもたらすために薬物の総量が均一に分配される必要がある理論的容積として定められる。経口投与後の見かけの分布容積（Ｖｚ／Ｆ）は吸収された割合によって影響を受ける。複数回用量漸増の第１の用量：定常状態の分布容積（Ｖｓｓ）［時間枠：１２週間］。分布容積は、薬物の所望の血中濃度をもたらすために薬物の総量を均一に分布する必要がある理論的容積として定められる。定常状態分布容積（Ｖｓｓ）は定常状態の明白な分布容積である。複数回用量漸増の第１の用量：見かけの経口クリアランス（ＣＬ／Ｆ）［時間枠：１２週］。薬物のクリアランスは、薬物が通常の生物学的プロセスによって代謝されるか、または除去される速度の尺度である。経口投与後に得られたクリアランス（見かけの経口クリアランス）は、吸収された用量の割合によって影響を受ける。クリアランスは集団薬物動態（ＰＫ）モデリングから推定される。薬物クリアランスは、薬物が血液から取り除かれる速度の定量的尺度である。複数回用量漸増の第１の用量：全身クリアランス（ＣＬ）［時間枠：１２週］。ＣＬは、薬物が身体から取り除かれる速度の定量的尺度である。

【０６５４】

複数回用量漸増の複数用量：最高血漿中濃度（Ｃｍａｘ）［時間枠：１２週］。複数回用量漸増の複数用量：最高血漿中濃度に達するまでの時間（Ｔｍａｘ）［時間枠：１２週］。複数回用量漸増の複数用量：０時間～τ時間の血漿濃度－時間のプロファイル下の面積（τ＝２週間の投与間隔）（ＡＵＣτ）［時間枠：１２週］。複数回用量漸増の複数用量：用量正規化最高血漿濃度（Ｃｍａｘ［ｄｎ］）［時間枠：１２週］。複数回用量漸増の複数用量：０時間～τ時間の血漿濃度－時間のプロファイル下の用量正規化面積（τ＝２週間の投与間隔）（ＡＵＣτ［ｄｎ］）［時間枠：１２週］。複数回用量漸増の複数用量：血漿減衰半減期（ｔ１／２）［時間枠：１２週］。血漿減衰半減期は、血漿濃度が２分の１減少するのに測定された時間である。複数回用量漸増の複数用量：見かけの分布容積（Ｖｚ／Ｆ）［時間枠：１２週］。分布容積は、薬物の所望の血将中濃度をもたらすために薬物の総量が均一に分配される必要がある理論的容積として定められる。経口投与後の見かけの分布容積（Ｖｚ／Ｆ）は吸収された割合によって影響を受ける。複数回用量漸増の複数用量：定常状態の分布容積（Ｖｓｓ）［時間枠：１２週間］。分布容積は、薬物の所望の血中濃度をもたらすために薬物の総量を均一に分布する必要がある理論的容積として定められる。定常状態分布容積（Ｖｓｓ）は定常状態の明白な分布容積である。

【０６５５】
複数回用量漸増の複数用量：見かけの経口クリアランス（ＣＬ／Ｆ）［時間枠：１２週］。薬物のクリアランスは、薬物が通常の生物学的プロセスによって代謝されるか、または除去される速度の尺度である。経口投与後に得られたクリアランス（見かけの経口クリアランス）は、吸収された用量の割合によって影響を受ける。クリアランスは集団薬物動態（ＰＫ）モデリングから推定された。薬物クリアランスは、薬物が血液から取り除かれる速度の定量的尺度である。複数回用量漸増の複数用量：全身クリアランス（ＣＬ）［時間枠：１２週］。ＣＬは、薬物が身体から取り除かれる速度の定量的尺度である。複数回用量漸増の複数用量：最低血漿中トラフ濃度（Ｃｍｉｎ）［時間枠：１２週］。複数回用量漸増の複数用量：定常状態の平均濃度（Ｃａｖ）［時間枠：１２週］。複数回用量漸増の複数用量：観察された蓄積比（Ｒａｃ）［時間枠：１２週］。複数回用量漸増の複数用量：ピーク値トラフ値変動（ＰＴＦ）［時間枠：１２週］。複数回用量漸増のさらなるパラメータ：対応する静脈内投与量での皮下投与に対するバイオアベイラビリティの推定（Ｆ）［時間枠：１２週］。単回用量漸増および複数回用量漸増の両方のための免疫原性：抗薬物抗体の発達（ＡＤＡ）［時間枠：１２週］。

【０６５６】
実施例９：第１Ｂ相臨床試験
ＣＤを呈する対象に対する抗ＴＬ１Ａの抗体の効果を評価するために、第１ｂ相非盲検臨床試験を実施した。

【０６５７】
群：表１で提供される少なくとも１つ、しかし好ましくは３つの多型を含む遺伝子型に対して陽性の１０人の患者に抗体を投与する。遺伝子型に対して陰性の１０人の患者に抗体を投与する。患者をリアルタイムでモニタリングする。内視鏡検査および生検のＣｅｎｔｒａｌ　ｒｅａｄｙを利用し、読み取る者は処置の時点およびエンドポイントを知らされていない。

【０６５８】
例えば、遺伝子型は、ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１８９２２３１；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１８９２２３１；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１　、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ１８９２２３１；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ９８０６９１４；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９

８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７；または、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７を含む場合がある。

【０６５９】

包含基準：患者の２つの群を選択する：本明細書に記載される遺伝子型を有する患者と遺伝子型がない患者。

【０６６０】

主要評価項目：クローン病の簡易な内視鏡スコア（ＳＥＳＣＤ）、クローン病活性指数（ＣＤＡＩ）、および患者報告アウトカム（ＰＲＯ）。いずれかのリスク陽性群がベースラインから５０％の減少を示している場合、第２ａ相臨床試験を実施する。

【０６６１】

包含基準：ＰＲＯの組み入れ基準：２以上の腹痛スコアおよび／または４以上の排便回数スコア。主要評価項目は、０または１の疼痛スコアおよび３以下の排便回数スコアであり、ベースラインから悪化しない。内視鏡検査の組み入れ基準：結腸が関与する場合、ＳＥＳＣＤ回腸のみを、４と６のスコアで組み入れる。主要内視鏡検査項目は、平均ＳＥＳＣＤの４０～５０％のδである。

【０６６２】

実施例１０：第２Ａ相臨床試験

ＣＤ患者における抗ＴＬ１Ａの抗体の効果を評価するために、第２ａ相臨床試験を実行する。随意に、患者は、表１で提供される少なくとも１つ、しかし好ましくは３つの多型を含む遺伝子型に対して陽性である。

【０６６３】

群：１つの群当たり４０人の患者（抗体群とプラセボ群）を、抗体またはプラセボで１２週間治療する。各群の２０人の患者を最高用量で処置した後、主要評価項目（ＳＥＳＣＤ、ＣＤＡＩ、ＰＲＯにおけるベースラインから５０％の減少）においてプラセボ群と処置群との間の４０～５０％のδを探すために、中間解析を実施する。

【０６６４】

主要評価項目：クローン病の簡易な内視鏡スコア（ＳＥＳＣＤ）、クローン病活性指数（ＣＤＡＩ）、および患者報告アウトカム（ＰＲＯ）。

【０６６５】

包含基準：ＰＲＯの組み入れ基準：２以上の腹痛スコアおよび／または４以上の排便回数スコア。主要評価項目は、０または１の疼痛スコアおよび３以下の排便回数スコアであり、ベースラインから悪化しない。内視鏡検査の組み入れ基準：結腸が関与する場合、ＳＥＳＣＤ回腸のみを、４と６のスコアで組み入れる。主要内視鏡検査項目は、平均ＳＥＳＣＤの４０～５０％のδである。

【０６６６】

実施例１１：対象におけるクローン病（ＣＤ）の処置

対象におけるＣＤは、まず、対象の遺伝子型を決定することによって処置される。随意に、対象は、抗ＴＮＦ、ステロイド、または免疫調節剤などの特定の治療の誘導に対して非反応であるか、または非反応であることが多いか、または一定期間後にそのような治療に対する反応を消失する。全血の試料を対象から得る。表１で提供される少なくとも１つ、しかし好ましくは３または４の多型を含む遺伝子型の存在を検出するために、対象から得た試料対してアッセイを実施する。

【０６６７】

ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１８９２２３１；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ５６１２４７６２、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ５６１２４７６２、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１８９２２３１；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５５８、およびｒｓ１６９０

１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ２０７０５５８、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１、およびｒｓ１８９２２３１；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ２０７０５６１　、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ２０７０５６１、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ１６９０１７４８；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ１８９２２３１；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ９８０６９１４；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７９３５３９３、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ６４７８１０９、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ９８０６９１４；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ１８９２２３１、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ７９３５３９３、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ７２７８２５７；ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ９８０６９１４、およびｒｓ２０７０５５７；ｒｓ１８９２２３１、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７；または、ｒｓ９８０６９１４、ｒｓ７２７８２５７、およびｒｓ２０７０５５７を含む３つの多型、あるいは、多型が代理多型によって置換された上記の組み合わせは、標準的ハイブリダイゼーション条件下でのＩｌｌｕｍｉｎａ　ＩｍｍｕｎｏＡｒｒａｙまたはポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって試料中で検出される。少なくとも０．８のＤ’１値または少なくとも０．８５のｒ^{2}値で、連鎖不平衡を使用して、代理多型を同定する。場合によっては、さらに、多型と、ＣＤ（例えば、狭窄および穿通性の疾患）の関連する臨床表現型との間の独立した関連性に基づいて、代理多型を選択する。この例では、配列番号：１－４１、または５７－５９で提供される核酸配列、あるいはそれらの逆補体をハイブリダイズすることができる核酸配列を含む、本明細書に記載される１つ以上のプライマー対、および／または核酸プローブを使用する。

【０６６８】

少なくともまたは約７０％の陽性的中率および特異性での、ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤による処置に対する治療応答の陽性、陰性、または不確定な結果を有する遺伝子型の存在または非存在に相関する、ＴＮＦＳＦ１５プロファイルを生成する。

【０６６９】

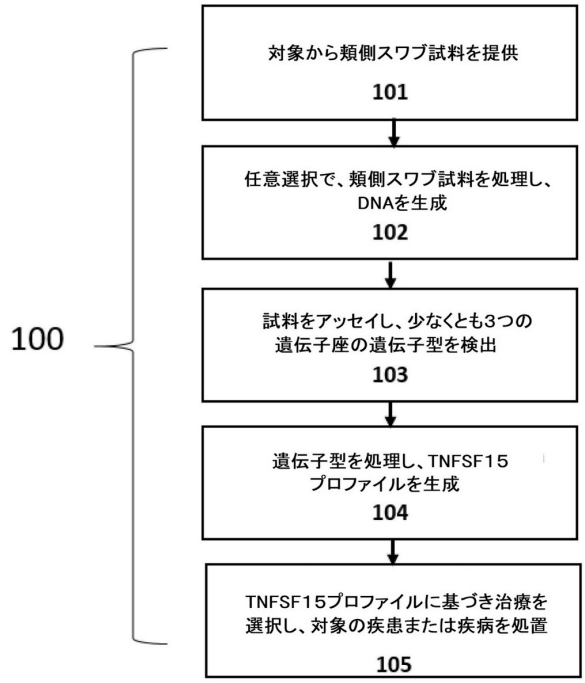
対象のＴＮＦＳＦ１５プロファイルは陽性である。ＣＤ患者のＴＮＦＳＦ１５プロファイルに基づいて、医者は、対象がＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤による処置に適していると判断する。治療上有効な量のＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤を、陽性のＴＮＦＳＦ１５プロファイルを有する対象に投与する。ＴＬ１Ａの活性または発現の阻害剤は、抗ＴＬ１Ａ抗体を含む場合がある。抗ＴＬ１Ａ抗体は、中和抗ＴＬ１Ａ抗体であってもよい。

【０６７０】

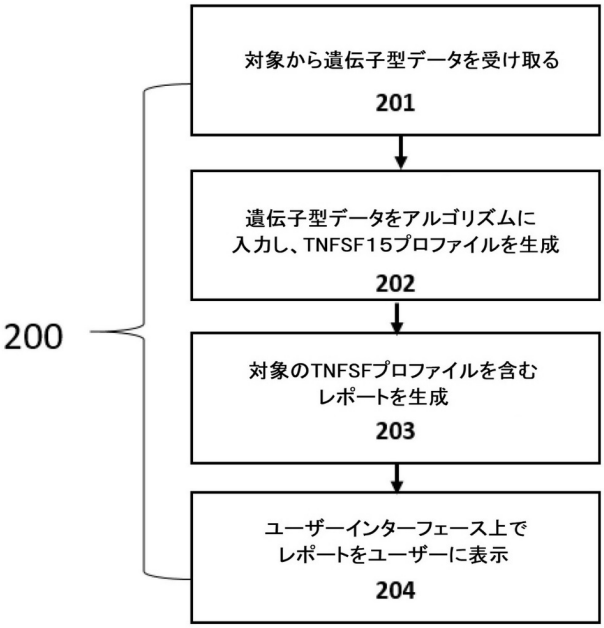
本発明の好ましい実施形態が本明細書で示され、記載されてきたが、こうした実施形態がほんの一例として提供されているに過ぎないということは当業者にとって明白である。多くの変更、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者には思い浮かぶであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代替案が、本発明の実施に際して利用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定義するものであり、この特許請求の範囲およびその同等物の範囲内の方法ならびに構造は、それにより包含されることが意図されている。

【図面】

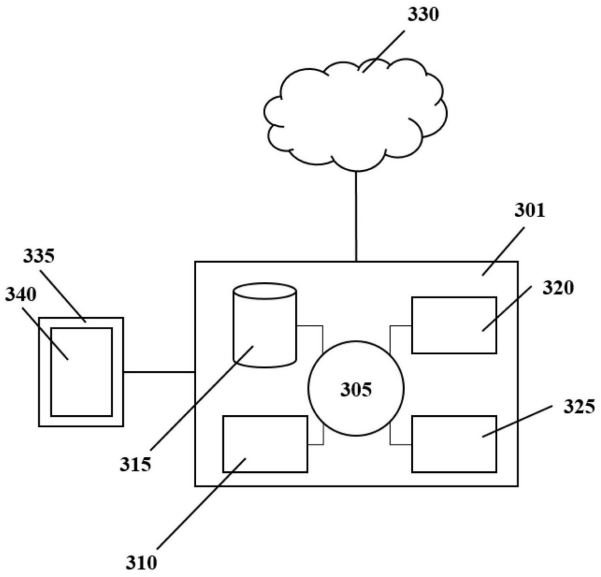
【図１】


100
対象から頬側スワブ試料を提供
101
任意選択で、頬側スワブ試料を処理し、DNAを生成
102
試料をアッセイし、少なくとも3つの遺伝子座の遺伝子型を検出
103
遺伝子型を処理し、TNFSF15プロファイルを生成
104
TNFSF15プロファイルに基づき治療を選択し、対象の疾患または疾病を処置
105

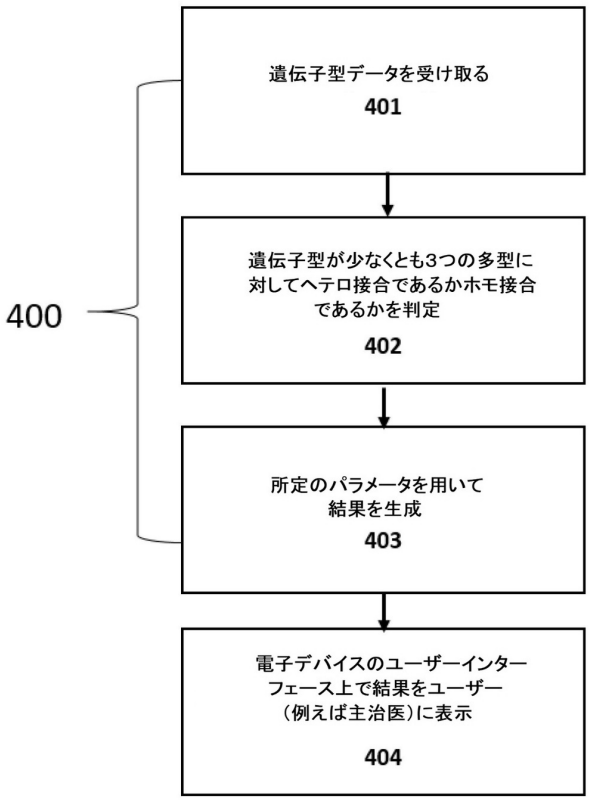
【図２】


200
対象から遺伝子型データを受け取る
201
遺伝子型データをアルゴリズムに入力し、TNFSF15プロファイルを生成
202
対象のTNFSFプロファイルを含むレポートを生成
203
ユーザーインターフェース上でレポートをユーザーに表示
204

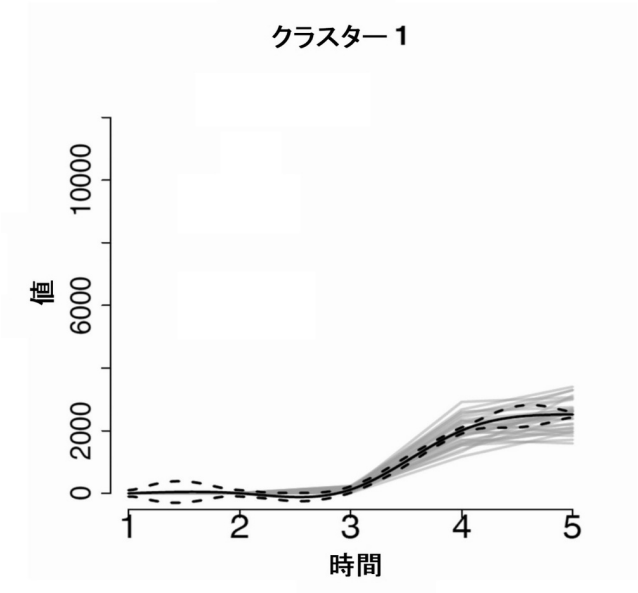
【図３】


330
301
335
340
320
305
325
315
310

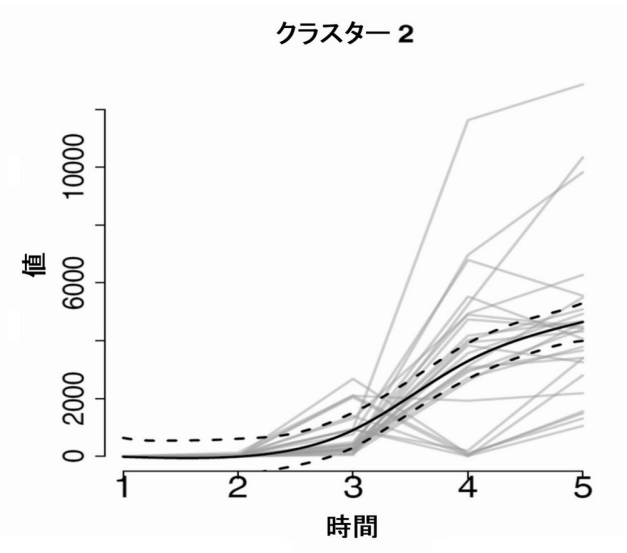
【図４】


400
遺伝子型データを受け取る
401
遺伝子型が少なくとも3つの多型に対してヘテロ接合であるかホモ接合であるかを判定
402
所定のパラメータを用いて結果を生成
403
電子デバイスのユーザーインターフェース上で結果をユーザー（例えば主治医）に表示
404

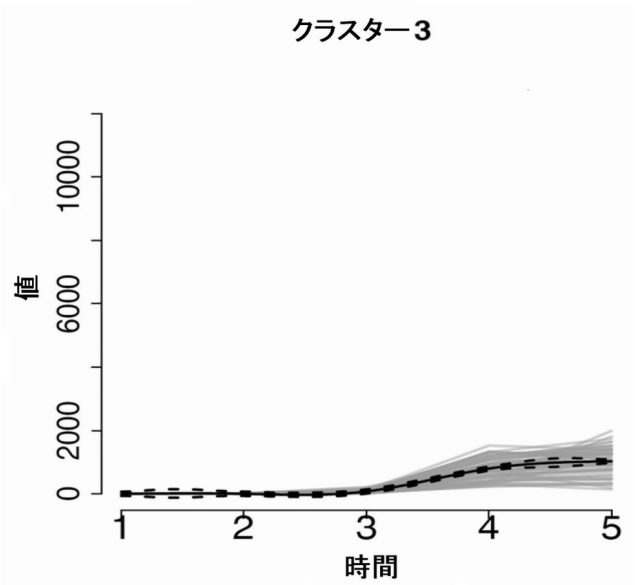
【図５Ａ】



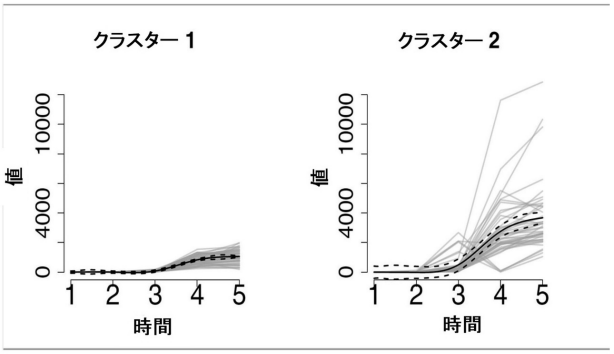
【図５Ｂ】



【図５Ｃ】



【図６】



【配列表】

2022533956000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/32679

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - C12Q1/6883, C12Q 1/6876 (2020.01)
CPC - C07K16/2875, G01N33/6893, C12Q2600/112, C12Q2600/156, C12Q2600/172, G01N2800/065

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/106451 A2 (CEDARS SINAI MEDICAL CENTER) 4 September 2008 (04 09.2008) abstract, pg 3, para 3, pg 10, ln 19, pg 11, ln 16-18, pg 12, ln 24-27	1-4, 6-17, 19
A	NCBI dbSNP Short Genetic Variations Reference SNP (rs) Report for rs1892231, 25 January 2009 subission, [online]. [Retrieved on 5 October 2020]. Retrieved from the internet <URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1892231#submissions > entire document	1-4, 6-17, 19
A	dbSNP Short Genetic Variations Submitted SNP(ss) Details: ss226749241, 20 July 2011 [online]. [Retrieved on 5 October 2020]. Retrieved from the Internet <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ss.cgi?subsnp_id=ss226749241 > entire document	1-4, 6-17, 19
A	NCBI dbSNP Short Genetic Variations Reference SNP (rs) Report for rs56124762, 25 January 2009 subission, [online]. [Retrieved on 5 October 2020]. Retrieved from the internet <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs56124762#submissions > entire document	1-4, 6-17, 19
A	dbSNP Short Genetic Variations Submitted SNP(ss) Details: ss112518351, 29 March 2010 [online]. [Retrieved on 5 October 2020]. Retrieved from the internet <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ss.cgi?subsnp_id=ss112518351 > entire document	1-4, 6-17, 19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 October 2020	22 OCT 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/32679

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

---------- see extra sheet ----------

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-4, 6-17, and 19 limited to SNPs rs1892231, rs6478109, rs56124762

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US 20/32679

Continuation of Box No. III, Observations where unity of invention is lacking:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-20 directed to a method of treating an inflammatory, a fibrotic, or a fibrostenotic disease in a subject comprising administering a therapeutically effective amount of an inhibitor of Tumor necrosis factor-like cytokine 1A (TL1A) activity, provided at least three polymorphisms (note: the polymorphisms of the inventions of Grl+ are SNPs- instant specification, para [0051] "The term, "single nucleotide polymorphism" or SNP as disclosed herein, refers to a variation in a single nucleotide within a polynucleotide sequence"). The polymorphisms/SNP-based TL1A inhibitor treatment method will be searched to the extent that the three SNPs comprise rs1892231 (SEQ ID NO 26), rs56124762 (SEQ ID NO: 57), and rs6478109 (SEQ ID NO 39). It is believed that claims 1-4, 6-17, and 19 limited to a TL1A inhibitor treatment method for subjects having genetic SNPs rs1892231 (SEQ ID NO: 26), and rs6478109 (SEQ ID NO 39) and rs56124762 (SEQ ID NO: 57) encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that the treatment method comprises said treating subjects having said SNPs. Additional genetic-based TL1A inhibitor treatment methods will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected SNP-based TL1A inhibitor treatment methods. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be TL1A inhibitor treatment method for subjects having SNPs comprise rs1892231 (SEQ ID NO 26), rs56124762 (SEQ ID NO: 57), and rs6478109 (SEQ ID NO 39) and (optional fourth SNP) rs16901748 (SEQ ID NO 11) (claims 1-20).

The inventions listed as Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

The technical feature of each of the inventions listed as Group I+ is three or more SNPs identified in subjects suitable for treatment with TL1A inhibitor, not required by any of the other inventions.

Common Technical Features

The feature shared by the inventions listed as Group I+ is a method of treating an inflammatory, a fibrotic, or a fibrostenotic disease with a TL1A inhibitor in subjects having three or more SNPs that indicate treatment effectiveness with said TL1A inhibitor.

However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by US 2016/0215046 A1 to Cedars-Sinai Medical Center (hereinafter 'Cedars').

Cedars teaches treating subjects having an inflammatory disease with a TL1A inhibitor based on the sequence of 5 (3 or more) polymorphisms/SNPs (para [0009] "method of treating a disease in a subject, comprising providing a composition comprising a therapeutically effective dosage of inhibitor of TL1A", para [0080] "patients with risk polymorphisms for TL1A would be identified as a subgroup that would benefit from treatment. Further, TL1A single nucleotide polymorphisms [SNPs] may be strongly associated with the development and severity of IBD", para [0039] "As disclosed herein, the inventors determined if TL1A enhances the differentiation and/or activation of TH17 cells in humans. TL1A is induced in Antigen-presenting cells in response to enteric bacteria and Fe gamma receptor signaling. Variation in TNFSF15, the TL1A gene, may contribute to Crohn's Disease and ulcerative colitis. Haplotypes composed of 5 TNFSF15 SNPs were observed to confer significant Crohn's Disease risk (haplotype A) and protection (haplotype B), using both case/control and family-based study designs.").

As the technical feature was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions.

Group I+ therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61P 1/16 (2006.01)		A61P	1/16	101	
A61P 19/02 (2006.01)		A61P	19/02		
A61K 39/395 (2006.01)		A61P	29/00	101	
G01N 33/53 (2006.01)		A61K	39/395	D	
C12N 15/19 (2006.01)		A61K	39/395	N	
		G01N	33/53	M	
		C12N	15/19		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＳＭＡＬＬＴＡＬＫ

２．ＶＩＳＵＡＬ　ＢＡＳＩＣ

ニア州 サンディエゴ キャロル・パーク・ドライブ ９４１０

(72)発明者　サブリポー，マヤル

アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ キャロル・パーク・ドライブ ９４１０

(72)発明者　ビルズボロウ，ジャニーン

アメリカ合衆国 ９００４８ カリフォルニア州 ロサンゼルス ベバリー ブールバード ８７００

(72)発明者　マクゴバーン，デルモット ピー．

アメリカ合衆国 ９００４８ カリフォルニア州 ロサンゼルス ベバリー ブールバード ８７００

(72)発明者　リー，ダーリン

アメリカ合衆国 ９００４８ カリフォルニア州 ロサンゼルス ベバリー ブールバード ８７００

Ｆターム（参考）　4B063 QA01 QA13 QA19 QQ02 QQ42 QR55 QR62 QS34 QX01
4C084 AA17 NA05 ZA681 ZA682 ZA761 ZA762 ZA961 ZA962 ZB111 ZB112 ZB151 ZB152 ZB211 ZB212
4C085 AA13 AA14 BB31 CC22 CC23 EE01 GG02 GG03 GG04 GG05 GG06